
ANNEX
LIBRARY
B
012066




CORNELL UNIVERSITY LIBRARY
3 1924 057 727 111

ARCHIV

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

PROF. R. BOEHM IN LEIPZIG, PROF. E. BOSTRÖM IN GIESSEN, PROF. F. A. HOFFMANN IN LEIPZIG, PROF. F. HOFMEISTER IN STRASSBURG I. E., PROF. L. LICHTHEIM IN BERN, PROF. H. H. MEYER IN WIEN, PROF. B. NAUNYN IN BADEN-BADEN, PROF. E. NEUMANN IN KÖNIGSBERG, PROF. F. PENZOLDT IN ERLANGEN, PROF. H. QUINCKE IN FRANKFURT A. M., PROF. L. RIESS IN BERLIN, PROF. O. SCHMIEDEBERG IN STRASSBURG, PROF. JUL. SCHREIBER IN KÖNIGSBERG, PROF. H. SCHULZ IN GREIFSWALD, PROF. R. THOMA IN HEIDELBERG.

REDIGIERT VON

Dr. B. NAUNYN UND **Dr. O. SCHMIEDEBERG**

PROF. EMER. DER UNIV. STRASSBURG IN BADEN-BADEN.

PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE IN STRASSBURG I. E.

Neunundsiebzigster Band

(Mit 110 Kurven, 46 Abbildungen und einer Tafel)



LEIPZIG
VERLAG VON F. C. W. VOGEL
1916

Erstes Heft

Ausgegeben am 19. August 1915.

Zweites und drittes Heft

Ausgegeben am 2. November 1915.

Viertes Heft

Ausgegeben am 11. Januar 1916.

Fünftes und sechstes Heft

Ausgegeben am 18. Februar 1916.

Erich Harnack †

Am 24. April 1915 starb in Halle a. S. Dr. Erich Harnack, ordentl. Professor der Pharmakologie und der physiologischen Chemie an der dortigen Universität. Er war während mehr als 4 Dezennien Mitarbeiter und seit 3 Dezennien Mitherausgeber des Archivs für experimentelle Pathologie und Pharmakologie.

Erich Harnack wurde am 10. Oktober 1852 zu Dorpat geboren, als Sohn des dortigen Professors der Theologie, Theodosius Harnack. Seine Mutter war eine Tochter des um die Universität Dorpat und das dortige Schulwesen hochverdienten Professors v. Ewers. Kindheit und erste Schuljahre verbrachte der Knabe von 1853 ab in Erlangen, wohin sein Vater berufen war. Im Jahre 1866 kehrte dieser an die Universität Dorpat zurück, wo der Sohn das Gymnasium besuchte, das er im Alter von wenig mehr als 16 Jahren mit dem Reifezeugnis verließ. Von 1869—1873 studierte er in Dorpat Medizin, bestand die ärztliche Prüfung als Doktorand und promovierte mit der unter O. Schultzens Leitung bearbeiteten Dissertation: »Zur Pathogenese und Therapie des Diabetes mellitus« zum Dr. med. In dieser Arbeit berichtet er unter anderem über Versuche an Kranken, die Kohlenhydrate in dieser Krankheit durch Glyzerin zu ersetzen.

Im Herbst 1873 kam er als Assistent des pharmakologischen Instituts der neugegründeten Universität nach Straßburg, habilitierte sich hier im Jahre 1877 als Privatdozent der Pharmakologie mit einer Arbeit, in welcher er die chemische Zusammensetzung und die curarinartige Wirkung des Ditains feststellte. Von Straßburg ging er nach Halle a. S., wurde hier 1880 zum etatmäßigen außerordentlichen Professor für Pharmakologie und physiologische Chemie und 1889 zum ordentlichen Professor für diese Fächer ernannt. Im Jahre 1896 verheiratete er sich mit Fräulein Lydia Philipps, Tochter des Apothekenbesitzers Dr. Philipps in Straßburg.

Fast alle größeren experimentellen Arbeiten Harnacks sind im Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie veröffent-

licht. Die erste dieser Arbeiten (1874) enthält den Nachweis der lähmenden Wirkung des Apomorphins und der brechenerregenden Kupfer- und Zinksalze auf die quergestreifte Muskulatur. Ihr folgten (1874) die Reindarstellung und Analyse des Fliegenpilzmuskarins, dann (1876) die in Gemeinschaft mit Ludwig Witkowski ausgeführten Untersuchungen über das Physostigmin und Calabarin. Die von den Verfassern in dem Literaturverzeichnis angeführten 192 vorausgegangenen Arbeiten über die Calabarbohnen hatten nur zu unzutreffenden Angaben und einander widersprechenden und unsicheren Resultaten über die Natur der wirksamen Bestandteile dieser interessanten westafrikanischen Samen geführt. Harnack und Witkowski stellten die beiden Alkaloide in reinem Zustande dar und zeigten, daß die erregende Wirkung des Calabargiftes auf die Muskulatur von dem Physostigmin, die tetanisierende auf das Nervensystem von dem Calabarin abhängt.

Neben der Beteiligung an der Darstellung des künstlichen Muskarins führte Harnack die 1878 veröffentlichten Untersuchungen über die akute Bleivergiftung aus. Während es bei Anwendung der gewöhnlichen Bleisalze nicht gelingt, eine rasch eintretende, akute Bleivergiftung hervorzurufen, weil das Blei nur äußerst schwer und langsam resorbiert und bei seiner Einspritzung in das Blut in unlösliche und damit unwirksame Verbindungen umgewandelt wird. Auch gelangt es selbst in gelöstem Zustande nur ganz allmählich aus dem Blute in die Gewebe, so daß man es nicht nur bei der Vergiftung an Menschen, sondern auch bei der experimentellen, durch Resorption bewirkten Bleivergiftung immer nur mit der chronischen Form zu tun hatte. Harnack gelangte durch die Anwendung von Bleitriäthyl zum Ziele. Diese Base dringt nach der Aufnahme in das Blut rasch in die Gewebe ein und wird hier in kurzer Zeit unter Auftreten von Bleiionen zersetzt, von welchen die Bleivergiftung abhängt. In dieser Weise konnte die direkte, nicht durch sekundäre Entartungen beeinflußte eigenartige Wirkung des Bleies auf die quergestreiften Muskeln eingehend untersucht und die erregende Wirkung auf die motorischen Funktionsgebiete des Zentralnervensystems und der Darmwand festgestellt werden. — Ebenfalls in Gemeinschaft mit Witkowski

wurde der in physiologischer und praktischer Beziehung wichtige Nachweis geführt, daß die Impulse für die Herzkontraktion nicht von den Muskeln, sondern von nervösen Apparaten ausgehen, und daß die Stoffe der Chloralhydratgruppe, besonders die Jodverbindungen, durch Lähmung dieser Nerven Herzstillstand hervorrufen.

Die chemischen und pharmakologischen Untersuchungen von Harnack und H. H. Meyer über die Joborandi-Alkaloide (1880), ergaben als Hauptresultat die Zugehörigkeit des Pilokarpins zur Nikotin- und die des Jaborins zur Atropingruppe. Ergänzende Untersuchungen hat (1886) Harnack mitgeteilt. Die ziemlich zahlreichen Stoffe, welche in derselben Art wie das Digitalin auf das Herz wirken, sind alle stickstoffrei, also keine Alkaloide, mit Ausnahme des Erythrophleïns, das ein Alkaloid ist. Harnack und Zabrocki fanden (1882), daß das Erythophleïn neben der zuerst von Gallois und Hardy (1876) beschriebenen Wirkung auf das Herz in ausgesprochener Weise Krämpfe wie das Pikrotoxin hervorbringt. Später untersuchte Harnack ein Erythrophleïn (1895), welches nicht krampferregend, sondern nur digitalinartig auf das Herz wirkte.

Entgegen der Ansicht, daß das Atropin auf den Herzmuskel wirkt, beweisen Untersuchungen von Harnack und Hafemann (1883), daß dieses Alkaloid in den Mengen, welche die nervösen Hemmungsvorrichtungen des Herzens lähmen, keinerlei andere Wirkung auf das Herz ausübe. Gemeinsam mit Dietrich wurden (1885) die Wirkungen des Rubidiums und Caesiums auf die quergestreifte Muskulatur des Frosches untersucht, mit dem Ergebnis, daß das Rubidium wie das Kalium, nur schwächer als dieses, lähmend wird, das Caesium in bezug auf diese Wirkung zwischen dem Rubidium und dem Natrium steht.

Von besonderem Interesse ist Harnacks Beobachtung (1894), daß bei Fröschen einmaliges Einatmen von Schwefelwasserstoff einen bis 14 Tage lang andauernden Tetanus erzeugt. Bemerkenswert sind ferner die von Harnack und seinen Schülern in den Jahren 1894, 1897, 1901, 1903 angestellten eingehenden Untersuchungen über die temperaturerniedrigende Wirkung krampferregender Gifte, namentlich des Santonins, Pikrotoxins, Strychnins, Brucins, Coriamyrtins u. a.

Von den Arbeiten auf chemischem Gebiete seien hier genannt, die Untersuchungen über die Kupferverbindungen des Eieralbumins (1881) sowie die Studien über das aschefreie Albumin (1889, 1890) und den Schwefelgehalt des aschefreien Albumins (1890). Er weist darauf hin, daß die Salze an das Eiweiß chemisch gebunden seien (1894) und daß es wahrscheinlich außer dem Acidalbumin ein salzsaures Albumin gibt (1892).

Mehr als ein halbes Hundert beträgt die Anzahl der zum Teil in Gemeinschaft mit seinen Schülern ausgeführten kleineren Untersuchungen und seine Abhandlungen über pharmakologische, physiologisch-chemische, toxikologische, pathologische, gerichtlich-medizinische Themata sowie Mitteilungen, Beurteilungen und kritische Bemerkungen über Arzneimittel- und Genußmittelpräparate, ihre Bedeutung und Anwendung. Von diesen zahlreichen Abhandlungen seien hier beispielsweise genannt: Über das Karlsbader Sprudelsalz (1880), Über ein neues Produkt aus dem Karlsbader Wasser (1882), Nachweis von Jod im Harn nach Anwendung von Jodoform (1882), Über die Wirkung der Alkaloide der Quebrachoreihe (1884), Peptonartige Körper im Hundeharn nach Phosphorvergiftung (1893), Zusammensetzung des menschlichen Schweißes (1893), Unschädlichkeit der Antidote (1894), Theorie der antipyretischen Wirkung (1894), Herzgifte (gegen die »myogene Theorie«; 1904), Apomorphinpräparate und Apomorphinderivate (1907), Über koffeinfreien Kaffee (1908).

Nicht ohne Widerspruch sind Harnacks »Beobachtungen an der menschlichen Fingerspitze als Elektrizitätsquelle« (1904) aufgenommen worden. Zahlreiche Personen haben die Fähigkeit, die der Autor in hohem Maße besaß, bei leisem Reiben der Glasplatte eines Kompasses die Magnetnadel sehr stark aus ihrer Nord-Südruhe abzulenken. Bei genauen Messungen am absoluten Braunschen Galvanometer erhielt Harnack infolge einer einzigen Streichbewegung mit seiner Zeigefingerspitze auf der Glasplatte eines eigens für diese Versuche konstruierten und mit dem Galvanometer verbundenen Apparat zuweilen Spannungen bis zu 1000—1300 Volt, während eine unter erheblicher Kraftanstrengung geriebene Glasstange im besten Falle eine eben noch sichtbare Bewegung der Kompaßnadel

hervorrief. Auf Grund dieser und anderer von ihm angegebener Tatsachen, erscheint seine Folgerung berechtigt, daß es sich nicht um einen einfachen physikalischen, sondern nur um einen physiologisch bedingten Vorgang handeln könne.

Geschichtliche und literarische Studien gehörten zu Harnacks Lieblingsbeschäftigungen neben seiner Berufstätigkeit. Auch innerhalb des Rahmens der letzteren hat er diese Neigung betätigt. In einer Abhandlung in der Festschrift der medizinischen Fakultät zur 200jährigen Jubelfeier der Universität Halle hat er unter dem Titel: »Die Bibel und die alkoholischen Getränke« (1894) alles gesammelt und in scharfer Gliederung und knapper, übersichtlicher Darstellung, unter Anführung von fast 400 meist verschiedenen Belegstellen zusammengestellt, was sich im Alten und Neuen Testament über den Genuß der alkoholischen Getränke seitens der Bewohner des alten Palästina, über Anbau und Ernte der Reben, über die Poesie des Weinstocks, sowie über den Genuß und die Schädlichkeit des Weines angegeben findet.

Ein verwandtes Thema behandelt er in der kleinen Schrift (1908): »Das Gift in der dramatischen Dichtung und in der antiken Literatur«. Nach einer Übersicht über die Geschichte der Gifte auf Grund der Angaben antiker Schriftsteller und der Bibel bespricht er die Stellen in den Dramen von Chaucer, Shakespeare, Lope de Vega, Tellez, Calderon, Lessing, Goethe, Schiller, Theodor Körner, Kleist, Victor Hugo, Leo Tolstoi, in denen von Gift die Rede ist. Solche Studien über Genußmittel und Gifte haben ein bedeutendes kulturhistorisches Interesse. Nicht nur in der dramatischen, sondern auch in der übrigen Literatur aller Kulturvölker spielt das Gift keine geringe Rolle. Man könnte beinahe von der Poesie des Giftes reden, weil das Gift der Dichter meist in der Wirklichkeit nicht existiert, sondern erdichtet ist. Es bewirkt nach Bedarf schnellen oder langsamen, sanften oder qualvollen Tod und muß oft der Deus ex machina sein, wenn dem Dichter eine andere Lösung des tragischen Knotens nicht einfällt. Es ist zu bedauern, daß Harnack keine umfassende Bearbeitung dieses Gebietes ausgeführt hat. Aber dazu würde, wie er selbst hervorhebt, eine philologische Arbeit in verschiedenen Sprachen erforderlich sein.

Bei aller Vielseitigkeit im Wissen und in der wissenschaftlichen Produktion war er dennoch kein dilettantischer Polyhistor. Das erweisen die vorstehend erwähnten historisch-literärischen Arbeiten und die gründliche Bearbeitung manches Kapitels der Pharmakologie. Dabei war seine Stellung in Halle für eine intensive experimentelle Tätigkeit nicht günstig. Er hatte zwei große Fächer zu vertreten, die Pharmakologie und die physiologische Chemie, zu deren erfolgreicher Beherrschung jedes für sich die volle Arbeitskraft seines Vertreters in Anspruch nimmt. Harnack hat sich ehrlich bemüht, den Anforderungen, die die beiden Fächer an ihn als Forscher stellten, trotz der jahrelangen Unzulänglichkeit seines Instituts gerecht zu werden. Seine Schüler rühmen ihn auch als guten Lehrer. Seiner Neigung entsprach das Lehren und Belehren. Er war ein glänzender Redner, der mit großer Leichtigkeit in Vorträgen und in Gesprächen seine Gedanken fließend und formvollendet zum Ausdruck brachte. Ihm mangelte es nicht an Selbstbewußtsein, aber er ging seinen eigenen geraden Weg, ohne sich nach Beifall umzusehen. Die Liebe zur wissenschaftlichen Betätigung war die Triebfeder für die Wahl der akademischen Laufbahn. Daß er sich der Pharmakologie zuwandte, eröffnete ihm keine sicheren Aussichten für sein Fortkommen, weil dieses Fach damals nur an wenigen deutschen Hochschulen selbständig vertreten war. Es hat auch ein volles Dutzend Jahre gedauert, bis er die Stellung eines ordentlichen Professors erlangte. Vier Dezennien hat er auf deutschem Boden gelebt und gewirkt und nur wenige Jugendjahre in seinen Heimatlanden, den baltischen Provinzen, verbracht, ihnen aber andauernd eine treue Anhänglichkeit bewahrt. Dort hatte er in der Korporation »Livonia« eine fröhliche Studentenzeit verbracht und in dieser landsmannschaftlichen Studentenverbindung eine führende Rolle gespielt. Später war er gern für das Gemeinwohl tätig und als Freund hilfreich und treu. Alle, die ihn genauer gekannt haben, werden ihm ein getreues Gedenken bewahren; in der Geschichte der Pharmakologie wird sein Name fortleben.

Schmiedeberg.

I.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Freiburg i. B.

Untersuchungen über die Darmwirkung des Colchicins[1]).

Von

H. Fühner und **M. Rehbein.**

(Mit 12 Figuren.)

Die Wirkung des Colchicins auf den Darm ist in ihrem Mechanismus noch nicht aufgeklärt. Es ist unentschieden, ob die charakteristische, von Hyperämie und Blutungen der Schleimhaut begleitete abführende Wirkung des Giftes nach Art des Muskarins durch Beeinflussung nervöser Gebilde im Erfolgsorgan zustande kommt, ob es dem Arsenik und Emetin als »Kapillargift« an die Seite zu stellen ist oder ob es sich als lokal entzündungserregende Substanz den drastischen Abführmitteln anreiht.

Bekannt ist durch die Untersuchungen von Jacobj[2]) am freigelegten Darm im Kochsalzbad, daß das Colchicin die normale Peristaltik verstärkt. Dabei verlaufen die Bewegungen »in einer der normalen Funktion des Darms entsprechenden Reihenfolge und treten nur häufiger und mit größerer Heftigkeit auf«. Diese vermehrte Tätigkeit kann durch Atropin gehemmt werden. Da nach früheren Untersuchungen Roßbachs[3]) Darmvagus und Splanchnikus durch Colchicin nicht beeinflußt werden, so schließt Jacobj aus seiner Beobachtung des Atropinantagonismus, daß das Gift nicht auf die Darmmuskulatur direkt, sondern auf »in der Darmwand gelegene nervöse

---

1) Versuchsprotokolle sind in der später erscheinenden Freiburger Dissertation von M. Rehbein, Pharmakologische Untersuchungen über die Darmwirkung des Colchicins, wiedergegeben.

2) C. Jacobj, Pharmakologische Untersuchung über das Colchicumgift. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 27, 119 (1890).

3) M. J. Roßbach, Die physiologischen Wirkungen des Colchicins. Pflügers Arch. 12, 308 (1876).

Gebilde« wirkt, ebenso wie das Muskarin. Diese Nervenapparate werden durch das Muskarin nach Jacobj direkt erregt, so daß sich seine Wirkung gleichzeitig und mit gleicher Heftigkeit über den ganzen Darm hin äußert, während sich aus der Tatsache der normalen Reihenfolge der Darmbewegungen bei der Colchicinvergiftung schließen läßt, daß dieselben hier nur »in einen Zustand erhöhter Reizbarkeit versetzt werden, so daß jeder die Schleimhaut des Darms berührende Inhalt (Speisereste, Schleim, Luft), abnorm heftige peristaltische Bewegungen auslöst«. Die Arbeit von Roßbach, auf welche sich Jacobj stützt, ist 1876 veröffentlicht. Eigene Versuche über die Beeinflussung der Darminnervation durch Colchicin scheint Jacobj nicht angestellt zu haben. Nun beschrieb aber 1883 Paschkis[1]) eine Beobachtung, nach der Colchicin den Darmvagus lähmt, so daß sich hier entgegengesetzte Resultate gegenüberstehen. Der von Jacobj aus dem Atropinantagonismus gezogene Schluß über den Angriffsort des Colchicins entspricht der damals allgemein üblichen Argumentierung. Derartige Schlüsse aus antagonistischen Giftwirkungen sind aber, wie Magnus[2]) überzeugend dargetan hat, durchaus trügerisch.

Jacobj ließ in seinen Versuchen unentschieden, ob das Colchicin neben der beschriebenen noch eine lokal hyperämisierende Wirkung auf die Magendarmschleimhaut besitzt, wie solche den drastischen Abführmitteln und den Kapillargiften in gleicher Weise zukommt. Roßbach hatte früher Versuche in dieser Richtung am Froschmagen angestellt, jedoch mit negativem Erfolg. Über entsprechende Versuche am Warmblüter ist nichts bekannt geworden.

Die bisher betrachtete Darmwirkung des Colchicins ist eine Spätwirkung: sie tritt bekanntlich selbst bei größten Giftdosen erst mehrere Stunden nach Applikation derselben auf. Neben dieser Wirkung besitzt das Colchicin aber auch eine, früher wohl übersehene, neuerdings von Dixon und Malden[3]) beschriebene Anfangswirkung, welche nach den Genannten eine muskarinähnliche ist: Intravenöse Gaben von mehreren Milligrammen bewirkten an Katzen vorübergehende Blutdrucksenkung und Tonusanstieg des Darmes. Auch an anderen Organen (Uterus, Bronchien) soll die Colchicinwirkung dem

---

1) H. Paschkis, Wiener med. Jahrbücher 1883, S. 278, zit. nach Jacobj.

2) R. Magnus, Kann man den Angriffspunkt eines Giftes durch antagonistische Giftversuche bestimmen? Pflügers Arch. 123, 99 (1908).

3) W. E. Dixon and W. Malden, Cholchicine with special Reference to its Mode of Action and Effect on Bone-Marrow. Journ. of Physiology 37, 50 (1908).

Effekt parasympathischer Reizung entsprechen. Läßt sich schon nach Jacobj die Spätwirkung des Colchicins auf den Darm der des Muskarins vergleichend an die Seite stellen, so deckt sich nach Dixon und Malden die Anfangswirkung des Giftes auf die glatte Muskulatur vollkommen mit der des Muskarins. In der Tat finden sich auch bei der Muskarinvergiftung, sowohl mit Pilz- wie mit Cholinmuskarin, Hyperämien und Ekchymosen der Schleimhaut des Magen-Darmkanals; jedoch der Charakter beider Gifte, schon in physikalisch-chemischer Hinsicht, ist ein so vollkommen verschiedener, daß ein und derselbe Mechanismus ihrer Darmwirkung sehr unwahrscheinlich ist.

Die nachstehende Untersuchung wird darüber näheren Aufschluß geben.

1. Versuche am isolierten Darm.

Entspricht die Anfangswirkung des Colchicins der des Muskarins, so mußte sie sich am isolierten Darm leicht feststellen lassen. Wir begannen, dieser Überlegung gemäß, unsere Untersuchung mit einer vergleichenden Prüfung von Cholinmuskarin[1]) und Colchicin[1]) am isolierten Dünndarm von Katzen und Kaninchen in der bekannten Versuchsanordnung von Magnus. Wir verwandten mehrere Zentimeter lange Darmstücke, welche in 150 ccm körperwarme durchlüftete Ringer- oder Tyrodelösung eingehängt wurden und bei optimaler Belastung des Schreibhebels unter Anwendung von Stirnschreibung die Bewegungen ihrer Längsmuskulatur in sechsfacher Vergrößerung zur Aufzeichnung brachten. Alle Kurven sind in $^2/_3$ Originalgröße im Druck wiedergegeben.

Mit Cholinmuskarin (Grübler) hat früher Magnus[2]) Versuche am isolierten Katzendarm angestellt. Sein Präparat scheint nur schwach wirksam gewesen zu sein. Auf 200 ccm Flüssigkeit gab er, um Kontraktion zu erzielen, 2—6 mg Muskarin. Wir gebrauchten jeweils, um maximale Darmkontraktion zu erhalten, 0,05—0,2 mg unseres Muskarins auf 150 ccm Flüssigkeit. Fig. 1 zeigt die Wirkung von $^5/_{100}$ mg der Substanz an einem Stück Dünndarm der Katze. Durch Auswaschen (↓) läßt sich die sofort nach der Gift-

1) Cholinmuskarin (künstl. Muskarin) wurde von dem einen von uns (F.) nach der Vorschrift von Schmiedeberg und Harnack aus Cholinplatinchlorid hergestellt. Von Colchicin verwandten wir ein reines amorphes Produkt der Firma Boehringer & Söhne, Mannheim. Bei den Blutdruckversuchen diente uns zur Vergleichung ein krystallisiertes Colchicin Merck.

2) R. Magnus, Versuche am überlebenden Dünndarm von Säugetieren. Pflügers Arch. 108, 21 (1905).

zugabe einsetzende Tonussteigerung restlos entfernen. Wir gaben nun in gleicher Weise Colchicin. Dosen von 1 mg haben keine deutliche

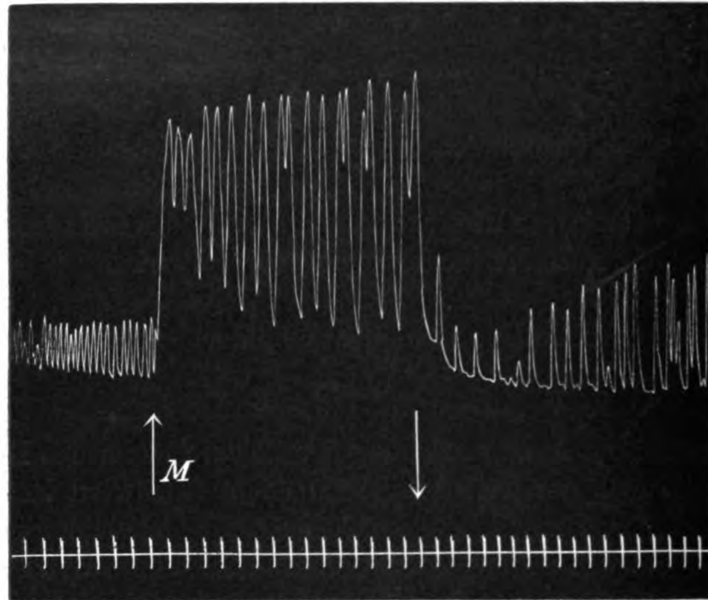


Fig. 1. Katze. Isolierter Darm. 0,05 mg Muskarin. Nach 8 Minuten ausgewaschen. Zeit = 30 Sekunden.

Wirkung. Gut wirksam sind am Katzen-, weniger am Kaninchendarm, Dosen von 7,5—10 mg auf 150 ccm Lösung, also Konzen-

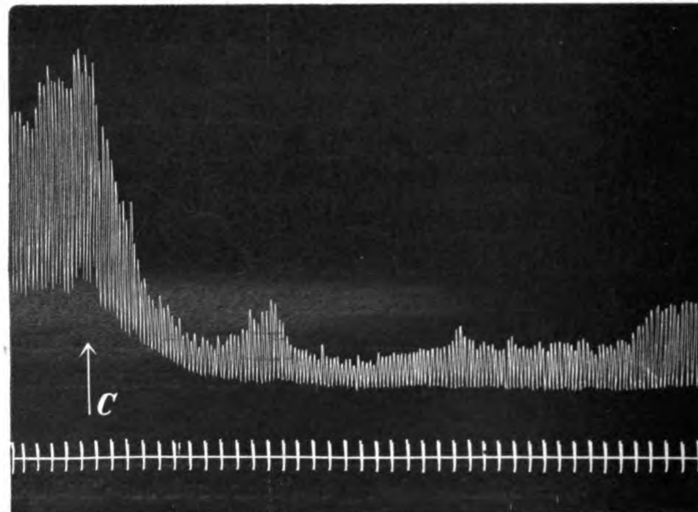


Fig. 2. Katze. Isolierter Darm. 10 mg Colchicin. Zeit = 30 Sekunden.

trationen von 1 : 20000 und darüber. Hierbei zeigt sich aber niemals ein der Muskarinwirkung analoger fördernder Effekt, sondern

man sieht nur, von der Schwelle der Wirkung (3 mg) bis zu den geprüften Mengen von 20 mg (auf 150 ccm), lediglich hemmende Wirkung, bestehend in Tonusabfall und Verkleinerung der Pendelbewegung. Fig. 2 zeigt diese Wirkung an einem Stück Katzendarm. Der Tonusabfall hängt vom ursprünglich vorhandenen Tonus ab und war darum in den verschiedenen Versuchen ein wechselnder. Er war, wie zu erwarten, am Kaninchendarm weniger ausgeprägt als am Katzendarm. Konstant zeigt sich aber auch am Kaninchendarm als Wirkung des Colchicins die Abnahme der Höhe der Pendelbewegungen (Fig. 3). Die sofort einsetzende Colchicinwirkung währte bei Dosen von 10 mg etwa $^1/_2$ Stunde. Allmählich erreichten, ohne daß das Gift entfernt wurde, die Pendelbewegungen wieder ihre normale Höhe; auch der Tonus nahm wieder zu. Wurden noch weitere Giftdosen zugegeben, so war ihre Wirkung gegenüber dem Anfangseffekt stark abgeschwächt.

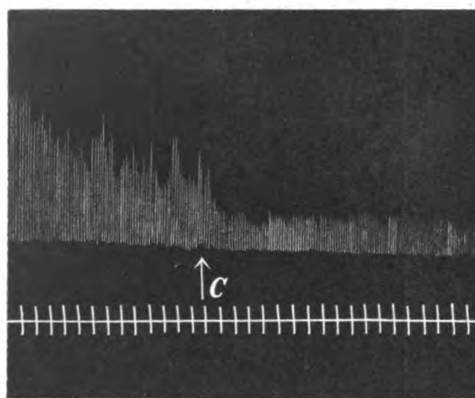


Fig. 3. Kaninchen. Isolierter Darm. 10 mg Colchicin. Zeit = 30 Sekunden.

Die beschriebene Hemmungswirkung des Colchicins ist die einzige, welche sich am isolierten Dünndarm beobachten läßt. Wir haben manche Versuche über 6—7 Stunden ausgedehnt, ohne jemals irgendwelche, später einsetzende Erregungserscheinungen gesehen zu haben.

Aus diesen Versuchen ergibt sich, daß das Colchicin keine dem Muskarin entsprechende, erregende Wirkung am Dünndarm besitzt.

Wir versuchten weiterhin festzustellen, ob sich die von Jacobj angenommene erregbarkeitssteigernde Wirkung am isolierten Darm beobachten läßt. Zu dieser Prüfung erschien uns das Muskarin geeignet, dessen erregende Wirkung am Darm nach der heute gültigen Anschauung an den Vagusenden angreift[1]). Wird durch das Colchicin die Erregbarkeit dieser Innervation gesteigert, so war zu erwarten, daß nach Colchicineinwirkung geringere Muskarinmengen denselben Wirkungsgrad haben, wie größere Gaben am nicht mit Colchicin behandelten Darm. In einer Vorprüfung stellten wir fest,

1) Nach Magnus (a. a. O.) greift Muskarin am Auerbachschen Plexus an, eine Annahme, die wenig glaubhaft erscheint. Es dürfte sich bei Pilokarpin und Muskarin nur um das Vagusende oder die Muskulatur selbst handeln (Führer).

daß sich, ebenso wie am isolierten Herzen (Fühner), am Darm die erste Muskaringabe so vollständig auswaschen läßt, daß eine zweite gleichgroße dieselbe Wirkung wie die erste ergibt.

Fig. 4 zeigt im Anfangsteil die Wirkung von $^5/_{100}$ mg Muskarin am isolierten Kaninchendarmstück. Diese Menge wurde ausgewaschen. Eine zweite Dose — in der Kurve nicht wiedergegeben — bewirkte denselben Tonusanstieg. Nun wurden 7,5 mg Colchicin zugegeben, das nur geringe Wirkung zeigte. Nach 13 Minuten wurde wieder die anfängliche Muskarindose zugefügt, deren Wirkung stark

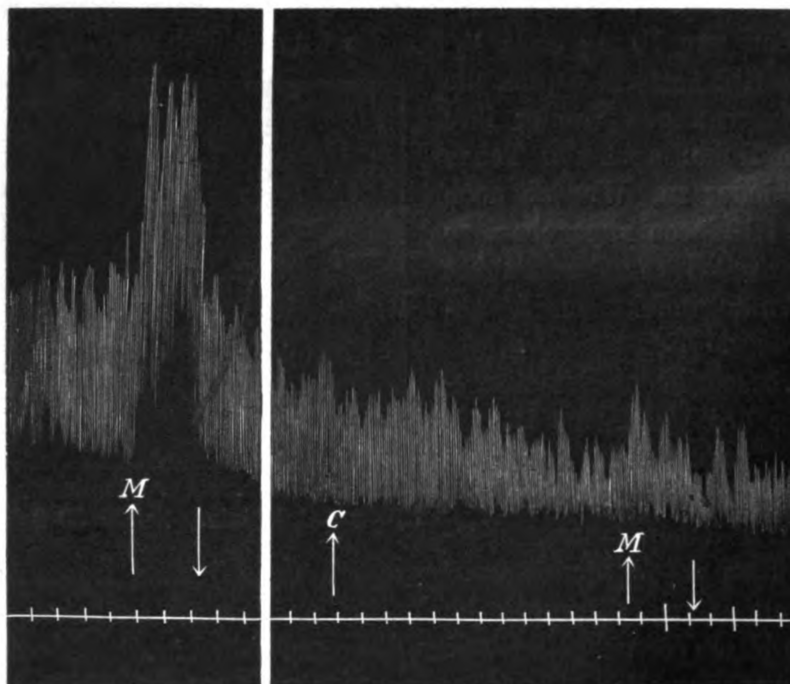


Fig. 4. Kaninchen. Isolierter Darm. 0,05 mg Muskarin. Ausgewaschen. 7,5 mg Colchicin. Nach 13′ wieder 0,05 mg Muskarin. Zeit = Minuten.

vermindert erschien. Darauf wurden Colchicin + Muskarin ausgewaschen. In einer späteren Probe hatte das Muskarin zwar nicht mehr die ursprüngliche — das Colchicin war durch das Auswaschen offenbar nicht vollständig entfernt —, aber doch von neuem eine viel stärkere Wirkung als die in der Kurve wiedergegebene. Jedenfalls ließ sich in diesem und ähnlichen Versuchen durch Colchicin keine Erregbarkeitssteigerung am Darm gegenüber der Reizwirkung des Muskarins zeigen. Es trat solche auch nicht nach mehrstündiger Einwirkung des Colchicins auf das Darmstück zutage. Immer war eine Verringerung der Muskarinwirkung bei gleichzeitiger Colchicinwirkung festzustellen.

Erwähnt sei, daß wir im Anschluß an diese Versuche statt der sonst gebrauchten beiderseits offenen Darmstücke beiderseits abgebundene Stücke mit Darminhalt in die Versuchslösung brachten, um zu prüfen, ob an ihnen vielleicht, entsprechend der Vorstellung Jacobjs, eine verstärkte Tätigkeit unter Colchicineinwirkung beobachtet werden könne. Wie zu erwarten, hatten auch diese Versuche kein positives Resultat.

2. Versuche am Darm in situ.

Zur Aufzeichnung der Tätigkeit des Darmes in situ verwandten wir die von P. Trendelenburg[1]) angegebene Methode, wobei ein

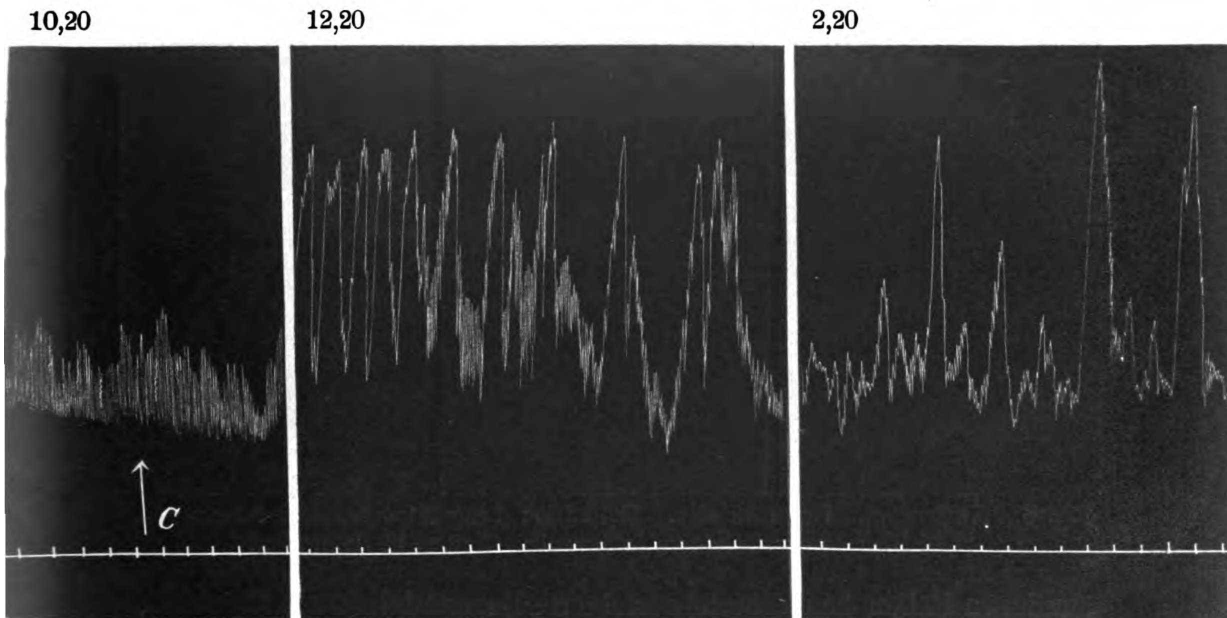


Fig. 5. Kaninchen. Darm in situ. 20 mg Colchicin intravenös. Zeit = 30 Sekunden.

begrenztes Darmstück durch ein weites, in die Bauchdecken eingenähtes Glasrohr vermittelst eines Fadens seine Bewegungen auf den Schreibhebel überträgt. Die Bauchhöhle wird während des Versuches mit warmer Ringerlösung gefüllt gehalten. Wir haben an narkotisierten Kaninchen und Katzen die Versuche durch 6—7 Stunden ausgedehnt und die Methode auch für diese lange Zeitdauer als brauchbar befunden.

Gleich unsere ersten Versuche schienen die Resultate, welche Jacobj am Darm im Kochsalzbade erhalten hatte, zu bestätigen. Fig. 5

1) P. Trendelenburg, Eine neue Methode zur Registrierung der Darmtätigkeit. Zeitschrift f. Biologie 61, 67 (1913).

zeigt am Darm eines Kaninchens im Anfangsteil die normale Darmtätigkeit, welche durch Injektion von 20 mg Colchicin in die Jugularvene keine nennenswerte Veränderung erlitt. Einige Zeit nach der Injektion setzten sich auf die nicht sehr regelmäßigen Pendelbewegungen große Zacken auf, die peristaltischen Kontraktionen entsprechen konnten. Diese in Teil 2 und 3 der Figur wiedergegebene Darmtätigkeit erreichte einige Stunden nach der Colchicininjektion ihr Maximum und fiel dann allmählich wieder ab.

Auch am Katzendarm können entsprechende Kurven erhalten werden. Doch ist es nicht angängig, die im Versuch von Fig. 5 und

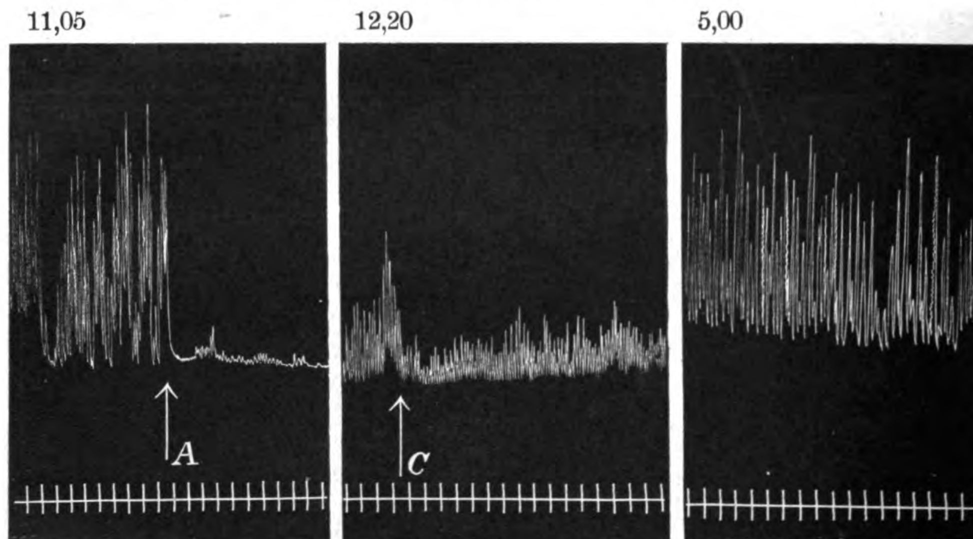


Fig. 6. Kaninchen. Darm in situ. 11,10 Uhr: 1 mg Atropinsulfat intravenös. 12,20 Uhr: 40 mg Colchicin intravenös. Zeit = 30 Sekunden.

ähnlichen Fällen beobachtete gesteigerte Darmtätigkeit als Colchicinwirkung anzusprechen, denn wir konnten ganz ähnliche Kurven erhalten, auch ohne daß die Versuchstiere Colchicin bekommen hatten. Auch sahen wir andererseits Fälle, in denen nach Colchicingabe eine irgendwie auffallende Veränderung der Darmtätigkeit überhaupt nicht eintrat. So war die in Fig. 6 wiedergegebene Kurve, welche ein Kaninchendarm im Anfang des Versuches, vor der Colchicininjektion, aufschrieb, kaum verschieden von solchen, die er 2, 3 und 5 Stunden nach derselben schrieb. Im 3. Abschnitt der Figur ist die Darmtätigkeit etwa 5 Stunden nach intravenöser Vergiftung des Versuchstieres mit 40 mg Colchicin aufgezeichnet.

Nach Jacobjs Beobachtungen arbeitet der Darm des Hungertieres im Kochsalzbade schlecht. Gut nur der des frisch gefütterten Tieres. Man hätte darum denken können, daß in unseren Versuchen

die Kurven ohne gesteigerte Tätigkeit von ungenügend gefütterten Tieren erhalten wurden, doch ist dies nicht der Fall; auch bei sicherlich genügend gefütterten Versuchstieren konnte nach Colchicingaben jegliche Veränderung der Kurven fehlen. Es erschien uns weiter möglich, daß die lang andauernde Narkose und überhaupt die lange Versuchsdauer die Darmtätigkeit störend beeinflussen und die Colchicinwirkung verdecken könnte. Wir gaben darum in einem Versuche einer Katze die sicher tödliche Dose von 5 mg Colchicin per os vormittags 10,30 Uhr. Nachmittags traten Erbrechen und Durchfälle ein, und erst jetzt wurde das Tier mit Äther narkotisiert und mit der Darmschreibung begonnen. Fig. 7 zeigt

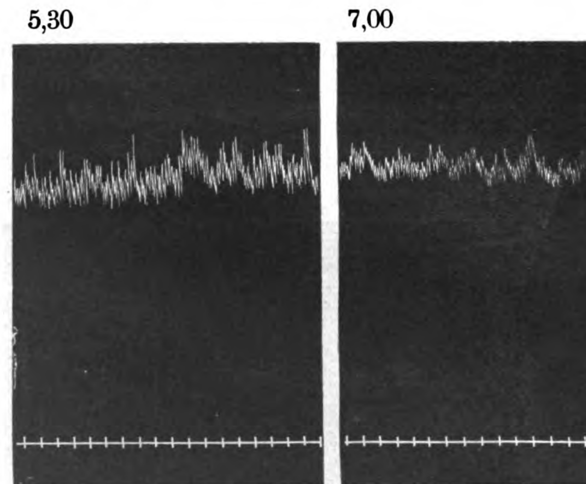


Fig. 7. Katze. [10,30 Uhr: 5 mg Colchicin per os.] Darm in situ: 5,30 und 7,00 Uhr. Zeit = 30 Sekunden.

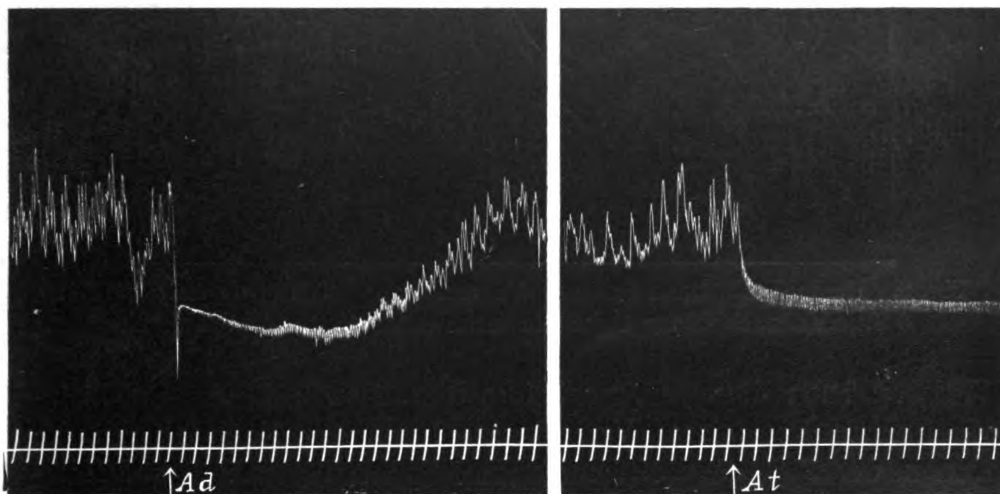


Fig. 8. Katze. Darm in situ. [20 mg Colchicin intravenös.] 4 Stunden nach Colchicin 0,2 mg Adrenalin. Später 5 mg Atropin. Zeit = 30 Sekunden.

zunächst ein Stück der 5,30 Uhr, also 7 Stunden nach der Colchicingabe, aufgezeichneten Kurve. Die Darmtätigkeit war eine relativ schwache, aber durchaus regelmäßige. Von irgendwie vermehrter Darmtätigkeit war weder zu dieser Zeit noch 1½ Stunden später etwas zu sehen.

In unseren Versuchen am Darm in situ konnten wir demnach, trotz vieler darauf verwandter Mühe, keine als Colchicinwirkung anzusprechende Steigerung der Darmtätigkeit beobachten.

Die Wirkung von Atropinsulfat und Adrenalin (Suprarenin HCl synth. Hoechst) war nach Colchicineinwirkung auf den Darm in situ eine vollkommen der Normalwirkung entsprechende. Aus dem ersten Teil der Fig. 6 ist die vorübergehende Hemmung der Tätigkeit des Kaninchendarmes durch 1 mg Atropin zu ersehen. Genau die gleiche

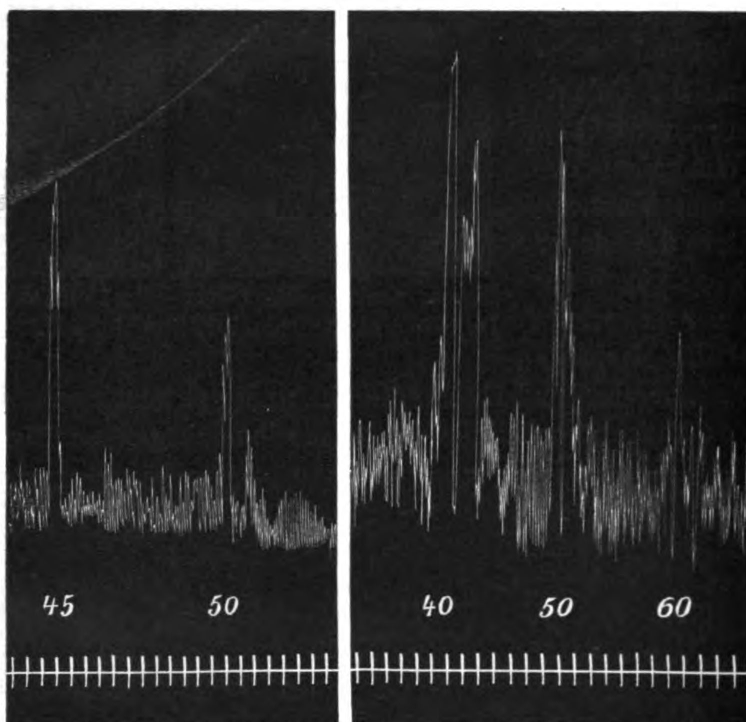


Fig. 9. Kaninchen. Darm in situ. Vagusreizung. Teil I: normal; Teil II: 5 Stunden nach 40 mg Colchicin intravenös. Zeit = 30 Sekunden.

Wirkung hatte dieselbe Atropindose 5 Stunden nach der Colchicinvergiftung. Von einem Versuch am Darm der Katze rühren die Kurven der Fig. 8 her. Ziemlich rasch gehen Tonusabfall und Hemmung der Pendelbewegung nach 0,1—0,2 mg Suprarenin vorüber. Meist länger währt das Hemmungsstadium durch 0,5—1 mg Atropin. Die intravenöse Gabe von 5 mg Atropin bewirkte eine sehr lang anhaltende Hemmung der erst kräftigen Darmtätigkeit.

In einigen Versuchen haben wir die Wirkung der Vagusreizung auf den Darm vor und nach Colchicinvergiftung geprüft. In Übereinstimmung mit Roßbach konnten wir keine Vaguslähmung fest-

stellen. Die Kurvenausschnitte der Fig. 9 zeigen im ersten Teil die Wirkung einer 10 Sekunden währenden Vagusreizung bei Rollenabständen von 45 und 50 cm. 5 Stunden nach der Vergiftung des Versuchstieres (Kaninchen) mit 40 mg Colchicin intravenös wurde die Wirkung der elektrischen Reizung des Halsvagus von neuem geprüft. Die Ansprucbsfähigkeit erschien in dem Versuche gegenüber früher eine gesteigerte. Doch soll hierauf kein besonderes Gewicht gelegt werden, da es kaum möglich erscheint, die äußeren Bedingungen der Vagusreizung während der langen Versuchsdauer genau

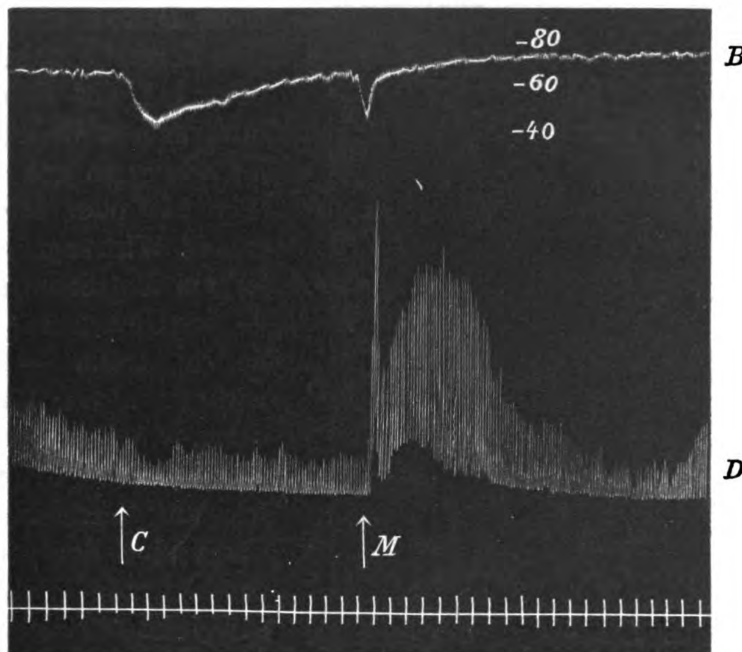


Fig. 10. Kaninchen. Blutdruck (*B*) und Darm (*D*). 40 mg Colchicin. 0,2 mg Muskarin intravenös. Zeit = 30 Sekunden.

gleich zu erhalten und somit Unterschiede in der Reaktion dadurch bedingt sein können. Jedenfalls zeigt der Versuch zur Genüge, daß Lähmung des Darmvagus unter der Colchicineinwirkung nicht eintrat.

Wir müssen dann hier auf die von Dixon und Malden beschriebene Anfangswirkung des Colchicins zurückkommen. Schon die oben wiedergegebenen Fig. 5 und 6 zeigen, daß am Kaninchen das Colchicin keine dem Muskarin entsprechende Tonussteigerung am Darm hervorbringt. Im Gegenteil: Auch am Darm in situ zeigt sich ein der Wirkung am isolierten Organ entsprechender Hemmungseffekt, kaum durch 20 mg (Fig. 5), hingegen gut ausgeprägt durch 40 mg intravenös, wie dies deutlich aus Fig. 10 zu erkennen ist,

deren Kurve von einem sehr regelmäßig arbeitenden Darmpräparat geschrieben wurde. Die Hemmungswirkung des Colchicins zeigt sich sogar am Darme, der noch unter Atropineinwirkung steht. (Vgl. Fig. 6, 2. Teil.) Wie absolut verschieden die Darmwirkung des Colchicins von der des Muskarins ist, zeigt dann sehr deutlich der in Fig. 10 wiedergegebene Versuch am Kaninchen, in welchem 7 Minuten nach einer Gabe von 40 mg Colchicin, mit der erwähnten Wirkung, 0,2 mg Muskarin gegeben wurden. Diese geringe Muskarinmenge bewirkte einen außerordentlich starken Tonusanstieg des Darmes. Auch am Katzendarm in situ, an welchem Dixon und Malden ihre Versuche angestellt haben, hat das Colchicin in intravenösen Gaben von 20 bis 40 mg so gut wie keine (Fig. 11) oder leicht hemmende Wirkung. Muskarin ist am Katzendarm in situ — im Gegensatz zum isolierten Darm — weniger wirksam als am Kaninchendarm, wie dies Fig. 11 zeigt. Ausnahmsweise haben wir am Katzendarm allerdings eine der von Dixon geschilderten Wirkung entsprechende gesehen: Wir geben einen solchen Versuch in Fig. 12 wieder. In diesem Versuch erfolgte auf intravenöse Injektion von 40 mg Colchicin eine starke Tonuszunahme, doch die Regel ist dies nicht. Ob diese Wirkung, wie Dixon behauptet, durch Atropin antagonistisch beeinflußt wird, läßt sich nach dem Gesagten nicht entscheiden. Regelmäßig bewirken intravenöse Colchicingaben von 20—40 mg an Katzen und Kaninchen geringe Blutdrucksenkung. Die Wirkung zeigt sich auch bei wiederholter Injektion. Milligrammdosen von Atropin beeinflussen sie aber nicht antagonistisch.

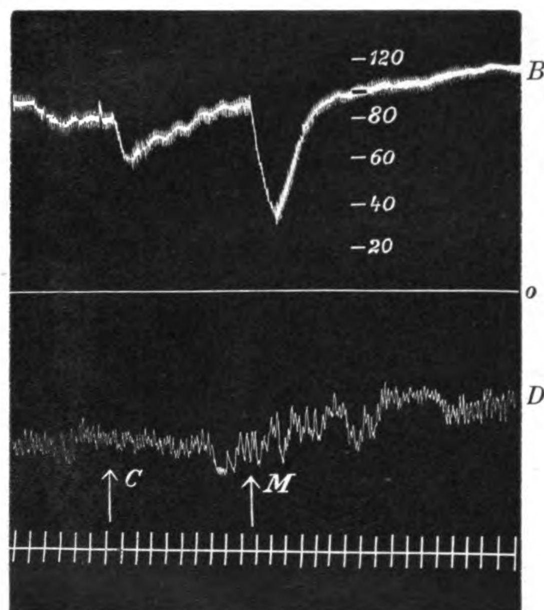


Fig. 11. Katze. Blutdruck (*B*) und Darm (*D*). 30 mg Colchicin. 0,2 mg Muskarin intravenös. Zeit = 30 Sekunden.

Zum Schlusse machten wir noch eine Anzahl Versuche mit dem Zwecke, festzustellen, ob das Colchicin eine lokal reizende Wirkung am Darm besitzt. Jacobj hat in einem Selbstversuche festgestellt,

daß subkutane Injektion von Colchicin (1 mg) starke Entzündung hervorruft. Die Frage nach einer entsprechenden Wirkung auf den Darm ließ er offen. Rossbach hatte versucht, am Froschmagen durch Colchicin Entzündung hervorzurufen, aber ohne Erfolg. Wir hatten zunächst am Kaninchenauge gesehen, daß Einträufeln 1 %iger Lösung kaum eine Wirkung an der Conjunctiva äußert. Hingegen konnten wir durch 5 %ige Lösung (in 0,9 % NaCl) und durch Col-

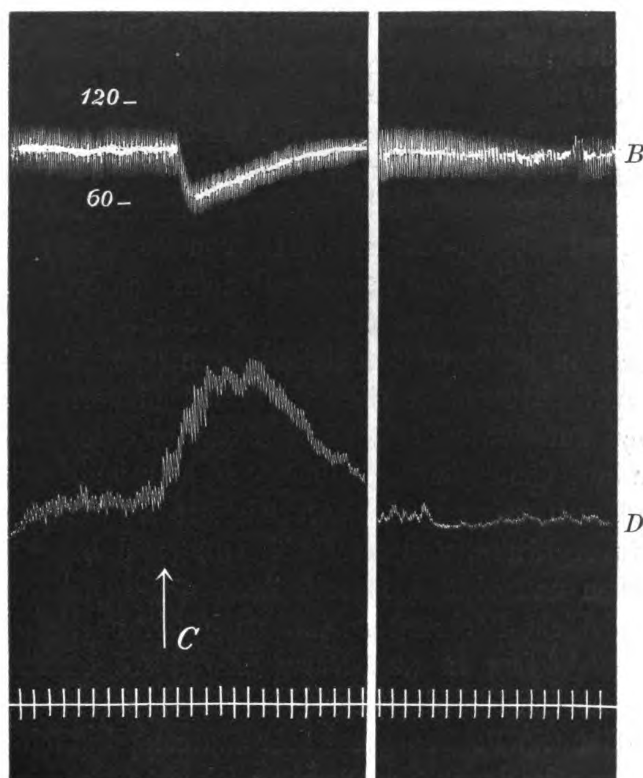


Fig. 12. Katze. Blutdruck (*B*) und Darm (*D*). 40 mg Colchicin intravenös. Zeit = 30 Sekunden.

chicin in Substanz Hyperämie der Bindehaut hervorrufen. 5 %ige Lösung bewirkt auch bei subkutaner Injektion unter die Rückenhaut weißer Mäuse in der Menge von 1/2 ccm im Verlauf von 24 Stunden Hyperämie des Unterhautzellgewebes. Zur Prüfung am Darm verwandten wir die bekannte Versuchsanordnung von A. Moreau (1871).

Um ein Dünndarmstück einer am Tage vor der Operation nur mit etwas Milch gefütterten Katze wurden in Entfernung von 3—4 cm voneinander vier Ligaturen gelegt und so drei gleichgroße Darmstücke abgeschnürt. In das Lumen der äußeren Stücke injizierten wir 1/2 bis

1 ccm physiologische Kochsalzlösung, in das mittlere dieselbe Menge Colchicinlösung, und zwar 1 mg Colchicin Boehringer in 0,9 % NaCl gelöst. Bei gelungenem Versuche waren nach Verlauf von 24 Stunden die äußeren Stücke leer und äußerlich normal. Das mittlere Stück war prall gefüllt und erschien schon äußerlich gerötet. Beim Aufschneiden des Darmes entleerte es rotgefärbten Inhalt. Die Schleimhaut war geschwollen, hyperämisch und zeigte zahlreiche Ekchymosen. Die Schleimhaut der äußeren Stücke erschien normal. Es kommt jedoch schon bei dieser untertödlichen Gabe von 1 mg vor, daß nicht nur das injizierte Darmstück verändert ist, sondern auch das distal davon gelegene Stück, sowie der Darm von der Unterbindungsstelle an abwärts. Wurde im Versuche mit 1 mg der Darm schon 8 Stunden nach der Injektion untersucht, so war am mittleren Darmstück nur vermehrter Inhalt und Schwellung der Schleimhaut, aber noch keine Hyperämie festzustellen. Nach Dosen von 2 mg war dagegen auch letztere vorhanden, aber die Lokalisation ist bei dieser Menge schon nicht mehr auf das injizierte Stück beschränkt.

Bei Injektion größerer Colchicinmengen (5 mg) in das Darmstück traten innerhalb 8 Stunden die schwersten hämorrhagischen Darmerscheinungen auf. Irgendwelche Beschränkung der krankhaften Erscheinungen auf das injizierte Stück war hier nicht mehr zu sehen. Bei diesen Dosen zeigten die Versuchstiere den typischen Verlauf der Colchicinvergiftung, und wir beobachteten dabei wiederholt blutiges Erbrechen und blutige Durchfälle.

5 mg Colchicin Boehringer sind auch per os für Katzen sicher tödlich. Bei Injektion in den Darm erfolgt Allgemeinwirkung und Tod rascher, als bei Einbringung in den Magen mit der Schlundsonde. Da das Colchicin im Reagenzglase sehr säureempfindlich ist und durch Entmethylierung leicht in das wenig wirksame Colchicein übergeht, könnte ein Teil davon im Magen zerstört werden. Um dies zu entscheiden und um zugleich festzustellen, ob Colchicin vom Magen aus resorbiert wird, banden wir in einigen Versuchen nüchternen Katzen den Magen am Pylorus ab und gaben dann Colchicin, in physiologischer Kochsalzlösung gelöst, in den Magen. Die mehrfach tödliche Dose von 10 mg bewirkte im Verlaufe von 10 Stunden bei einer Katze von 2600 g weder Erbrechen noch Durchfall. Im Verlauf weiterer 10 Stunden starb das Tier. Der Magen zeigte starke Hyperämie und submuköse Blutungen. Im Dünndarm waren die pathologischen Erscheinungen gering, stärker dagegen im Dickdarm. 5 mg erwiesen sich in derselben Versuchsanordnung innerhalb 24 Stunden noch nicht als tödlich. Bei längerer Versuchsdauer wäre das Tier

aber sicher der zentrallähmenden Wirkung des Giftes erlegen. Die Katze erbrach während der Beobachtungszeit schleimige Massen, hatte aber keine Kotentleerung. Bei der Sektion war die Magenschleimhaut stark hyperämisch. Die blassere Darmschleimhaut zeigte vereinzelte Suggillationen.

Diese Versuche am Magen und Darm ergaben, daß das Colchicin hier lokale Hyperämien und Blutaustritte an der Applikationsstelle verursacht. Es wird vom Darm rascher als vom Magen aus resorbiert. Bei Magenresorption wird es zum Teil in den Darm ausgeschieden. Irgendwelche stärkere Zerstörung des Giftes im Magen findet nicht statt. Die verminderte Wirkung vom Magen aus dürfte auf die langsame Resorption zurückzuführen sein.

3. Diskussion der Resultate.

I. Die Anfangswirkung des Colchicins. Nach Dixon und Malden soll das Colchicin »Nervenendigungen« der glatten Muskulatur wie das Muskarin erregen. Die Muskarinwirkung am Darm gleicht der Wirkung elektrischer Vagusreizung. Sie läßt sich nicht nur am Darm in situ (Fig. 10 und 11), sondern auch am isolierten Darm (Fig. 1 und 4) schon durch kleinste Giftgaben erhalten. Das Colchicin besitzt nun durchaus keine entsprechende Wirkung, weder am isolierten noch am intakten Organ. Die Colchicinanfangswirkung gleicht vielmehr der des Atropins oder Adrenalins (Fig. 6 und 8). Da das Colchicin auch bei mehrstündiger Einwirkung großer Dosen sicherlich den Darmvagus nicht lähmt, so könnte es sich bei dieser Darmwirkung um eine Sympathikuswirkung handeln, um eine Erregung der Splanchnikusenden im Darm, und zwar um eine isolierte Darmwirkung — auch im Versuch am ganzen Tier — da die für Splanchnikusreizung charakteristische Blutdruckwirkung fehlt. Sympathikusreizung durch das Colchicin würde auch die Dixonsche Beobachtung eines Tonusanstieges durch Colchicin erklären, welcher in der Tat bei bestehendem niederen Tonus unter Splanchnikusreizung vorkommt. Es ist natürlich nicht ausgeschlossen, daß diese einer Sympathikusreizung ähnliche Colchicinwirkung nicht am Nervenende fördernd, sondern an der Muskulatur selbst hemmend angreift. Ja, es erscheint uns eine irgendwie erregende Wirkung des Colchicins überhaupt wenig wahrscheinlich, und es dürfte sich auch schon bei dieser Anfangswirkung um eine Lähmungserscheinung handeln.

II. Die Spätwirkung des Colchicins. Vermehrte Peristaltik als Spätwirkung des Colchicins ist in den Versuchen von Jacobj wohl mit Sicherheit erwiesen. Bei der graphischen Registrierung

der Darmtätigkeit konnten wir eine solche nicht einwandfrei feststellen, trotzdem wir Versuchstiere im Stadium ausgesprochener Darmerscheinungen in unseren Versuchen vor uns hatten. Für die Beobachtung von Veränderungen der Peristaltik erscheint nach unseren Versuchen die graphische Registrierung ungeeignet und die Okularinspektion vorzuziehen, ein Ergebnis, zu dem auch Boehm[1]) in seinen Darmversuchen gelangt ist. Definitive Klärung über Änderungen der Peristaltik und der Darmsekretion unter dem Einfluß des Colchicins dürfte die Röntgenuntersuchung bringen.

Die gesteigerte Peristaltik ist aber wohl kaum auf eine Erregbarkeitssteigerung derselben »nervösen Gebilde«, die durch Muskarin erregt werden, zurückzuführen, wie dies Jacobj annimmt. Es war zu erwarten, daß wir sonst bei Versuchen am isolierten Darm eine solche gegenüber der chemischen Reizung des Muskarins oder der mehr mechanischen durch Darminhalt oder die durch das Darmstück perlende Luft hätten konstatieren können. Für den negativen Ausfall dieser Versuche konnte der Umstand in Betracht kommen, daß wir dieselben mit reinem Colchicin anstellten. Nach den Vorstellungen von Jacobj und Schmiedeberg[2]) geht dieses im Organismus des Warmblüters in Oxydicolchicin über, und auf das Oxydationsprodukt ist die eigentliche Giftwirkung des Colchicins zurückzuführen. Um diesem Einwand zu begegnen, stellten wir uns aus alten braunen Colchicinlösungen nach der Vorschrift Jacobjs durch Petrolätherfällung Oxydicolchicin her und prüften dieses in gleichen Dosen wie das Colchicin am isolierten Darm: Auch an diesem Produkt konnten wir nur hemmende, keine erregende oder erregbarkeitssteigernde Wirkung am isolierten Darm feststellen.

Nach dem Ausfall unserer Versuche erscheint die von Jacobj lediglich auf Grund des Atropinantagonismus erschlossene erregbarkeitssteigernde Wirkung des Colchicins wenig wahrscheinlich. Die gesteigerte Peristaltik durch das Colchicin läßt sich vollkommen auf Grund der lokalen Gefäßwirkung des Giftes verstehen, wie sie durch unsere Versuche am Magen und Darm erwiesen ist. Dies gilt auch für das Zustandekommen der lokalen Darmerscheinungen bei subkutaner oder intravenöser Injektion, da hierbei das Gift nach

1) G. Boehm, Über den Einfluß des Nervus sympathicus und anderer autonomer Nerven auf die Bewegungen des Dickdarms. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 72, 11 (1913).

2) O. Schmiedeberg, Grundriß der Pharmakologie, 6. Aufl., Leipzig 1909, S. 221.

Laborde-Houdé[1]) und nach Speyer[2]) in den Magen-Darmkanal ausgeschieden wird.

Das Zustandekommen der lokalen Darmerscheinungen durch Colchicin muß hierbei in anderer Weise erfolgen als beim Muskarin. Injiziert man Cholinmuskarin Katzen in nichttödlichen oder tödlichen Dosen in ein abgebundenes Darmstück in gleicher Weise wie das Colchicin, so bekommt man hier keine Hyperämie. Soweit wir aus unseren wenigen diesbezüglichen Versuchen ersehen konnten, ist die Gefäßwirkung hier vorzugsweise an den Stellen lokalisiert, die beim Tode der Versuchstiere tonisch maximal kontrahiert waren. Die Hyperämie steht in diesem Falle vielleicht mit der krampfhaften Kontraktion des Darmes in ursächlichem Zusammenhang. Beim Colchicin handelt es sich dagegen, wie bei den drastischen Abführmitteln, um eine lokale Erscheinung an der Applikationsstelle des Giftes. Diese Wirkung scheint beim Colchicin aber weniger eine lokal reizende[3]) zu sein, wie bei den Drasticis, als eine lähmende. Verbringt man Colchicin auf die Zungenspitze, so bewirkt es — im Gegensatz zu Aconitin oder Veratrin — ohne vorherige Erregung Lähmung der sensiblen Nervenenden. In gleicher Weise mag es auch nach Art von Emetin, Arsenik u. a. die Blutkapillaren lähmen und auf diesem Wege seine lokale Darmwirkung entfalten. Colchicin ist aber ein sehr langsam wirkendes und relativ schwaches Kapillargift, und damit hängt es wohl zusammen, daß bei ihm die sonst für diese Klasse von Giften nach Heubner[4]) charakteristische Blutdrucksenkung im Verlauf seiner Wirkung nicht beobachtet wurde.

Zusammenfassung.

Das Colchicin bewirkt am isolierten Darm von Katzen und Kaninchen Tonusabfall und Verkleinerung der Pendelbewegung. Irgendwelche erregende oder erregbarkeitssteigernde Wirkung läßt sich am isolierten Darm nicht feststellen.

Am Darm in situ konnte bei graphischer Registrierung keine konstant auftretende Veränderung der Darmtätigkeit unter Colchicin-

1) J. V. Laborde et A. Houdé, Le Colchique et la Colchicine. Paris 1887, p. 124.

2) C. Speyer, Nachweis des Colchicins. Dissert. Dorpat 1870.

3) Es erscheint mir fraglich, ob eine scharfe Grenze zwischen drastischen Abführmitteln und Kapillargiften besteht (Fühner).

4) W. Heubner, Über Vergiftung der Blutkapillaren. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 56, 378 (1907).

wirkung gesehen werden. Lähmung des Darmvagus bewirkt Colchicin nicht.

Im Unterhautzellgewebe und der Bindehaut des Auges verursacht Colchicin lokale Hyperämie. Ebenso schon in kleinen Dosen an der Schleimhaut von Magen und Dünndarm. Durch Colchicin hervorgerufene Steigerung der Darmperistaltik erklärt sich aus der lokalen Wirkung des Giftes. Hierbei handelt es sich wohl weniger um eine primär-entzündungserregende Wirkung des Colchicins nach Art der drastischen Abführmittel, als um eine Vergiftung der Blutkapillaren, wie sie für die Klasse der »Kapillargifte« charakteristisch ist.

II.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Freiburg i. B.

Digitaliswirkung am isolierten Vorhof des Frosches.

(Nach Versuchen von S. Yagi.)

Von

Walther Straub.

(Mit 5 Figuren.)

Die Gifte der Digitalisgruppe sind in erster Linie Ventrikelgifte. Nach ihrer Einverleibung in das ganze Tier, wie nicht minder am ausgeschnittenen Herzen bei beliebiger Versuchsanordnung, spielt sich die ganze Erscheinungsfolge im wesentlichen am Ventrikel ab; zur Erklärung der Kreislaufwirkung dieser Substanzen sind die Ventrikelwirkungen auch genügend ausreichend. Da aber andererseits bei direkter Applikation selbst Wirkungen an den Gefäßen mit aller Sicherheit zu bemerken sind, ist es sehr unwahrscheinlich, daß in der allgemeinen Digitalisempfindlichkeit des ganzen Kreislaufsystems der Vorhof eine weitgehende Ausnahme machen sollte. Ich habe deshalb Herrn Dr. Yagi veranlaßt, eine Methode des Arbeitens am isolierten Froschvorhof auszuarbeiten und speziell die Digitaliswirkung an ihm zu prüfen.

Methodik. Bei der geringen mechanischen Leistungsfähigkeit der Vorhofmuskulatur[1]) verbot sich die Anordnung eines künstlichen Kreislaufs wie in dem sogenannten Williamsschen Apparat von selbst, um so mehr noch, als für die speziellen Zwecke der Digitalisuntersuchung die Verwendung eines möglichst kleinen Flüssigkeitsvolums erwünscht war. Es wurde deshalb einfach jene primitive Anordnung übertragen, die sich mir bei der Arbeit mit dem Ventrikel bisher bewährt hatte, nämlich eine Trichterkanüle, die von der rechten Vena cava anterior in den (größeren) rechten Vorhof eingeführt wird

1) Siehe darüber Jacobj, Archiv f. exp. Path. u. Pharmak. 44, 1900, 376.

und dort endet, alle anderen Venen werden unterbunden. Ebenso wird der ganze Ventrikel an der Atrioventrikulargrenze abgeschnürt und dann abgeschnitten, Sinus und Vorhöfe werden nun hinter den Ligaturen aus dem Tier geschnitten. Das System, das nun einen vierzipfeligen Sack darstellt und aus dem Sinus und den beiden Vorhöfen besteht, wird mit $^1/_2$—1 ccm Ringerlösung gefüllt, von der es bei der Systole in die Kanüle wirft usw. Es ist nicht möglich, den Ventrikel so scharf oben abzuschnüren, daß jede Kommunikation der beiden Vorhöfe ausgeschlossen ist, es füllt sich vielmehr sofort auch der linke Vorhof, sowie der unter der Ligatur stehen gebliebene Rest vom Sinus. Die Übertragung der Bewegung geschieht durch die Ligatur der linken Vena cava anterior auf einen Schreibhebel.

Wenn nur Rhythmusänderungen an dem Präparat studiert werden sollen, kann auf berußter Trommel registriert werden. Für unseren Fall aber kamen auch Längenänderungen in Frage, deshalb konnten wir nur die photographische Registrierung benützen.

Auch wenn man die Dimensionen der Kanüle noch so gedrungen wählt, kommt man unter einen auf den zarten Wänden lastenden hydrostatischen Druck von 1,5—2 cm Wassersäule nicht gut herunter, diese dehnt aber bald das Präparat zu einem flaschenförmigen Sack, in dem der Inhalt nun zum größten Teil herumgeworfen wird, die verzeichneten Hebelbewegungen können dann nicht mehr als sichere Ausdrücke der Längenänderung des Muskelelementes oder des Volums gelten.

Deshalb mußten wir noch eine Entlastungsvorrichtung anbringen, die in der Fig. 1 sich selbst erklärt. Sie geht auf die Technik von O. Frank[1]) zurück und wurde von mir[2]) schon früher zur Entlastung des ebenfalls sehr zartwandigen Schneckenherzens verwendet. Diese Anordnung erlaubt auch die Messung des Schlagvolums und die Kontrolle der Gleichsinnigkeit der Längen- und Volumänderung.

Ein solches Vorhofspräparat ist von einer ganz erstaunlichen Lebenszähigkeit, es überlebt seinen eigenen Ventrikel ums Vielfache und steht an Lebendigkeit dem Schildkrötenherzen nahe. Wir haben seine ungeänderte Funktion viele Tage lang verfolgt, was also an Zustands- und Tätigkeitsänderung nach einer Vergiftung im Laufe von Stunden passiert, ist sicher deren Folge.

Digitaliswirkung. 1. Toxizität. Wir haben mit Digitoxin crist. von Merck und mit Strophanthin Kombé von Böhringer gearbietet.

---

1) Zeitschr. f. Biol. 82, 1895.

2) Archivio di Fisiologia 1, 1903, 57.

Ein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Substanzen war nicht zu finden, außer daß die Digitoxinwirkung ceteris paribus später eintrat, wie das ja nach den sonstigen Erfahrungen mit diesen beiden Glykosiden zu erwarten war. Die Digitalisempfindlichkeit des Vorhofs[1]) ist bekanntlich eine geringere als die des Ventrikels. Das kommt am Herzen in situ nicht recht zum Ausdruck, weil dort mit Eintritt des Ventrikelstillstandes die Vorhöfe passiv überdehnt werden, aber schon am ausgeschnittenen Herzen in der Anordnung nach Straub ist der Unterschied deutlich und war mir seinerzeit die

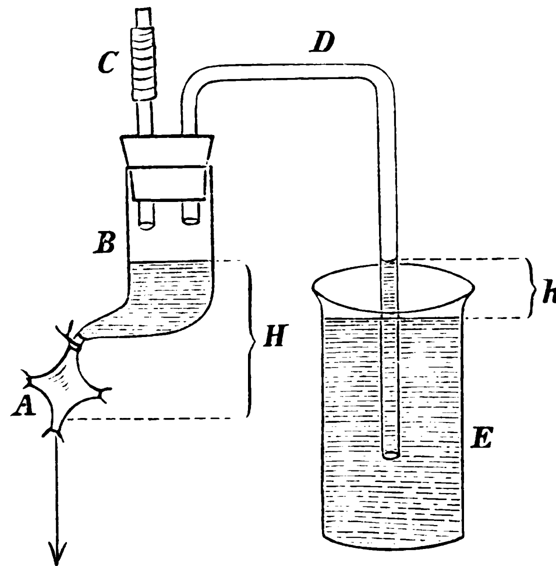


Fig. 1. *A* Vorhof an der Kanüle *B*, Pfeilrichtung zum Schreibhebel. *C* oben verschlossener Gummischlauch, der zum Einbringen und Wechseln der Flüssigkeiten mit der Hohlnadel der Spritze durchstochen wird. *D* Rohr zum Belastungsregulator *E*. In der Zeichnung ist der Belastungsdruck $= H - h$.

Unterlage für die Auffindung der Rhythmusgesetze im Digitaliszustande. Immerhin ist am isolierten ganzen Herzen der Einwand berechtigt, daß bei der Anordnung nach Straub die Vorhöfe nicht unmittelbar, sondern nur auf dem Diffusionswege Gift bekommen, da die Kanüle ja im Ventrikel endet. Es hat sich aber in der Folge in den Händen anderer Untersucher bei Verwendung eines richtigen Herzkreislaufs (Vorhof-Ventrikel-Vorhof) mit geschlossenem System (bes. Hartung[2]), Clark[3])) gezeigt, daß im Momente des Ventrikel-

1) W. Straub, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 45, 359.

2) Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 69, 1912.

3) Journ. of Pharm. and Exp. Therap. 11, 399, 1913.

stillstandes der Vorhof noch keineswegs tot ist. Völlig eindeutig sind diese Ergebnisse auch noch nicht, denn auch in diesen Systemen herrscht im Momente des Ventrikelstillstandes keine Zirkulation mehr. Der isolierte Vorhof entscheidet hier erst. Wir fanden nun, daß mit den Digitaliskonzentrationen, die den Ventrikel in maximaler tonischer Kontraktur stillstellen, am Vorhof überhaupt noch keine Wirkung zu bemerken ist. Ich bin nicht imstande das Toxizitätsverhältnis für beide Herzabteilungen ziffermäßig exakt anzugeben, da in dem zurückgelassenen Material Dr. Yagis die genauen Dosen fehlen. Nach vorhandenen Angaben wurde aber meist mit Konzentrationen 1 : 10000 gearbeitet. Nach Ausweis unserer Kurven kann aber dieser Wert nicht weit vom unteren Grenzwert entfernt sein. Für den Ventrikel bestimmte ich[1]) den Grenzwert des Tonusstillstandes bei K. Strophanthin zu etwa 1 : 500 000, der Unterschied der Toxizität für beide Herzabteilungen ist also sicher ein vielfacher. Man ist deshalb zur Annahme berechtigt, daß bei der Vergiftung des Frosches mit Digitalis auf dem Resorptionswege, der Vorhof überhaupt nicht merklich beeinflußbar ist.

2. Frequenzwirkung. Die wirksamen Konzentrationen haben eine doppelte Wirkung auf die Frequenz, zuerst eine Beschleunigung, dann eine Verlangsamung. Die Beschleunigung ist nur geringen Grades, nach unseren Erfahrungen beträgt sie höchstens 13 % des Normalintervalles. Sie ist aber eine regelmäßige Erscheinung im Beginne stärkerer Vergiftungen. Ob sie bei geeigneten Konzentrationen als Dauerzustand zu erhalten ist, wurde nicht untersucht. Diese Beschleunigung geht bald zurück, durch die Normalfrequenz durch und schlägt dann in eine einem Maximum zustrebende Verlangsamung über. Diese Verlangsamung ist nun im Gegensatz zum Ventrikel eine durchaus allmähliche, wie am besten aus der Fig. 2 (vgl. auch Fig. 3 und 4) zu ersehen ist.

Da der Ventrikel nur auf zugeleitete Impulse hin arbeitet und in seiner refraktären Phase gegen Rhythmusstörungen besonders geschützt ist und außerdem, wie gezeigt, der Vorhof digitalisresistenter ist, wird von den Möglichkeiten der Beeinflussung des Gesamtorganrhythmus durch die Digitaliswirkung am Vorhof nur die Beschleunigung Aussicht haben, am Ventrikel zur Geltung zu kommen. Tatsächlich beobachtet man auch im Beginn von Digitalisvergiftung am ganzen Tier nicht selten eine geringe Beschleunigung der Herzfrequenz. Die spätere sprungweise Verlangsamung der Ventrikelfrequenz ist von gleichzeitiger Wirkung auf den Vorhof schon deshalb unabhängig,

1) Bioch. Zeitschr. 28, 1910, 397.

weil sie nach den Gesetzen der Erregbarkeit des Ventrikelmuskels erfolgt, wie von mir a. a. O. gezeigt wurde.

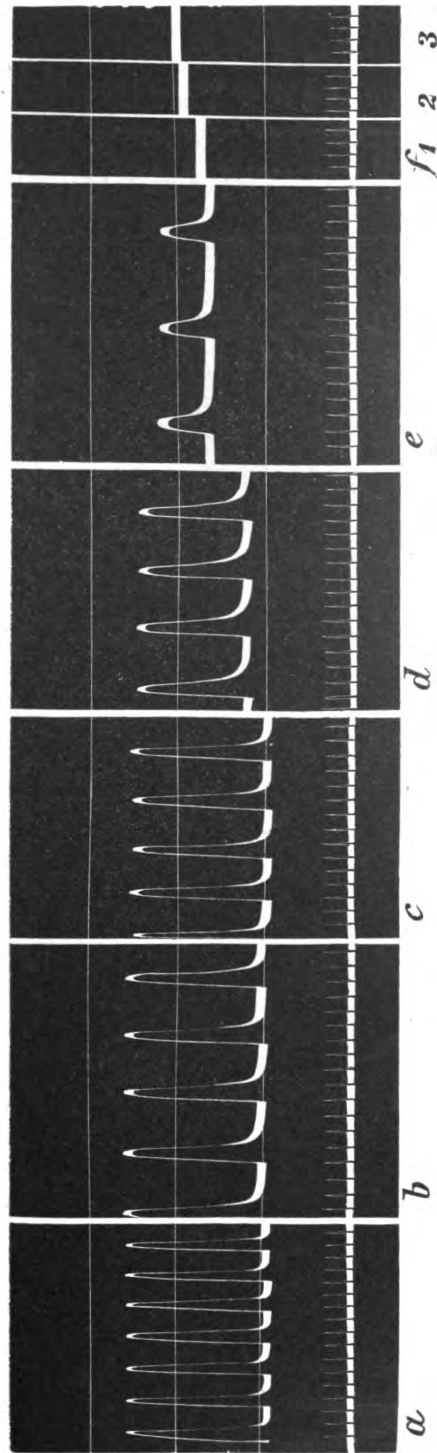


Fig. 2. Vergiftung mit Digitoxin, 1/10000. *a* normal, *b*—*e* Stadien der abnehmenden Chrono- und Inotropie und zunehmenden Tonotropie. *f 1*—*3* drei Stadien bis zum Erreichen des endlichen Maximums der positiven Tonotropie bei stillstehendem Vorhof. Tonusstillstand, zwischen den einzelnen Abschnitten längere Pausen. Zeit = 1 Sekunde; photographierte Hebelschatten. Das anfängliche Stadium der Beschleunigung mit vergrößerten Amplitüden ist nicht verzeichnet worden.

3. Inotropie. Die inotrope Digitaliswirkung am Ventrikel ist bei bestehendem Normalrhythmus bekanntlich erst positiv dann negativ, also wahre Wirkung auf die Kontraktionsgrößen. Die positive Inotropie konnten wir auch am Vorhof finden. Wir maßen in Prozenten der normalen Hubhöhen des Schreibhebels = Pulsvolum zwischen 3 und 15 %. Die Zunahme der Kurvengipfel fällt mit der Rhythmusbeschleunigung zusammen, pflegt diese aber zu überdauern. Die Tabelle gibt die genaue Ausmessung eines Versuches.

	normal	nach Vergiftung				Endzustand
		5′	10′	15′	20′	
Amplitude	13,2 mm	15 mm	14,2 mm	14,0 mm	13,5 mm	—
Abstand des Fußpunktes vom Fußpunkt der Normalen	—	— 0,1 » [a]	+ 0,1 » [c]	+ 0,2 »	+ 0,35 »	+ 1,05 mm [d]
Abstand des Gipfelpunktes	13,2 »	14 »	16 »	16,5 »	17,5 »	
Frequenz	3,3″	2,7″ [b]	3,4″	3,4″	3,3″	—

a) Tonusabnahme. b) Beschleunigung. c) Tonuszunahme. d) Tonusstillstand.

Im Gegensatz zum Ventrikel besteht aber am Vorhof eine sehr geringe Tendenz zur negativ-inotropen Wirkung. Wir besitzen Versuche, in denen zwar die negativ chronotrope Wirkung endlich

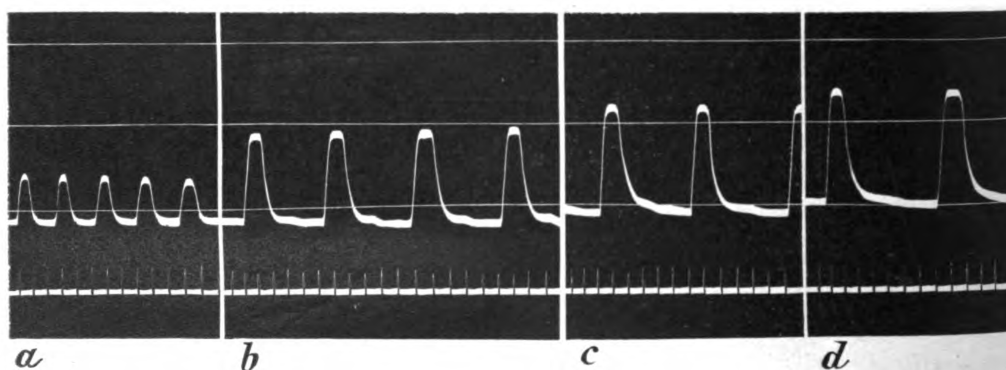


Fig. 3. Stadien einer Strophanthinvergiftung, bei zunehmender Verlangsamung wachsen die Hubhöhen (Pausengesetz).

maximal wurde, die letzten Systolen aber noch eine recht beträchtliche Höhe hatten, das Präparat also durch eine maximal gewordene negative Chronotropie zum Stillstand kam, z. B. Fig. 3.

Ebenso beobachteten wir zuweilen eine Befolgung des Pausengesetzes, d. h. der Erscheinung, daß mit Verlangsamung des Rhythmus die Hubhöhen größer werden, z. B. Fig. 3.

Man kann also sagen, daß die Digitaliskörper am Vorhof nur eine vergleichsweise sehr geringe negativ-inotrope Wirkung haben. Der Ventrikel verhält sich bekanntlich gegensätzlich, denn in Dosen, die keine tonische Kontraktur verursachen, tritt dort unter fortwährender Abnahme der Hubhöhen = Pulsvolumina der sogenannte diastolische Stillstand ein. Ein prinzipieller Unterschied besteht übrigens hier zwischen den beiden Herzabschnitten doch nicht, denn beim sogenannten pharmakodynamischen Grenzwert (Gros[1]) ist ja auch am Ventrikel die Abnahme der Hubhöhen wenig ausgesprochen.

4. Tonotropie. Die Tonotropie der Digitaliskörper ist eine markante Erscheinung für den Ventrikel, an dem sie sich in negativer Phase (Zunahme der diastolischen Füllung) und in später positiver (Tonusstillstand, alias systolischer Stillstand) äußert. In beiden Richtungen ist sie auch am Vorhof zu finden. In der Tabelle erscheint sie in ihrer negativen Phase. Um ihre positive Phase, das Analogon des tonischen Stillstandes zu finden, bedarf es einer starken Entlastung. Erst bei einem Füllungsdruck von 2—4 mm Wasser ist die positive Tonotropie der Digitalissubstanzen evident. Vgl. Fig. 2*f*. Der Vorhof ist also prinzipiell geeignet zum Tonusstillstand. Diese Fähigkeit tritt indessen gegen die gleichartige des Ventrikels weit in den Hintergrund, eine richtige Kontraktur bis zur Höhe einer normalen Systole, wie sie der Ventrikel regelmäßig bei starken Dosen zeigt, konnten wir auch bei allerkleinsten hydrostatischen Gegendrucken nicht bekommen. Es bleibt offen, ob dieser als Erscheinung sichere Unterschied der beiden Muskelarten in der gleichen Vergiftung ein essentieller oder nur formaler ist, die besondere Eignung des Ventrikels zum Tonus als Folge der besonderen schwammigen Anordnung seiner Muskulatur anzunehmen, ist nicht unwahrscheinlich.

5. Elektrogramme des isolierten Vorhofs wurden gewonnen durch Ableitung vom Kanüleninhalt (Giftlösung) und einem Punkte der Oberfläche. Dabei wurden reine Vorhofselektrogramme erhalten, die durch Mitarbeit der kleinen Ventrikelreste nicht deformirt waren, da zur Wirkung am Vorhof ja solche Konzentrationen von Gift nötig sind, daß die noch anhängenden Ventrikelreste in kürzester Zeit abgetötet werden.

---

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 71, 1913, 364.

Die Elektrogramme, die so durch Ableitung von innen und einen Punkt der Oberfläche erhalten werden, sind die genauen Kopien der

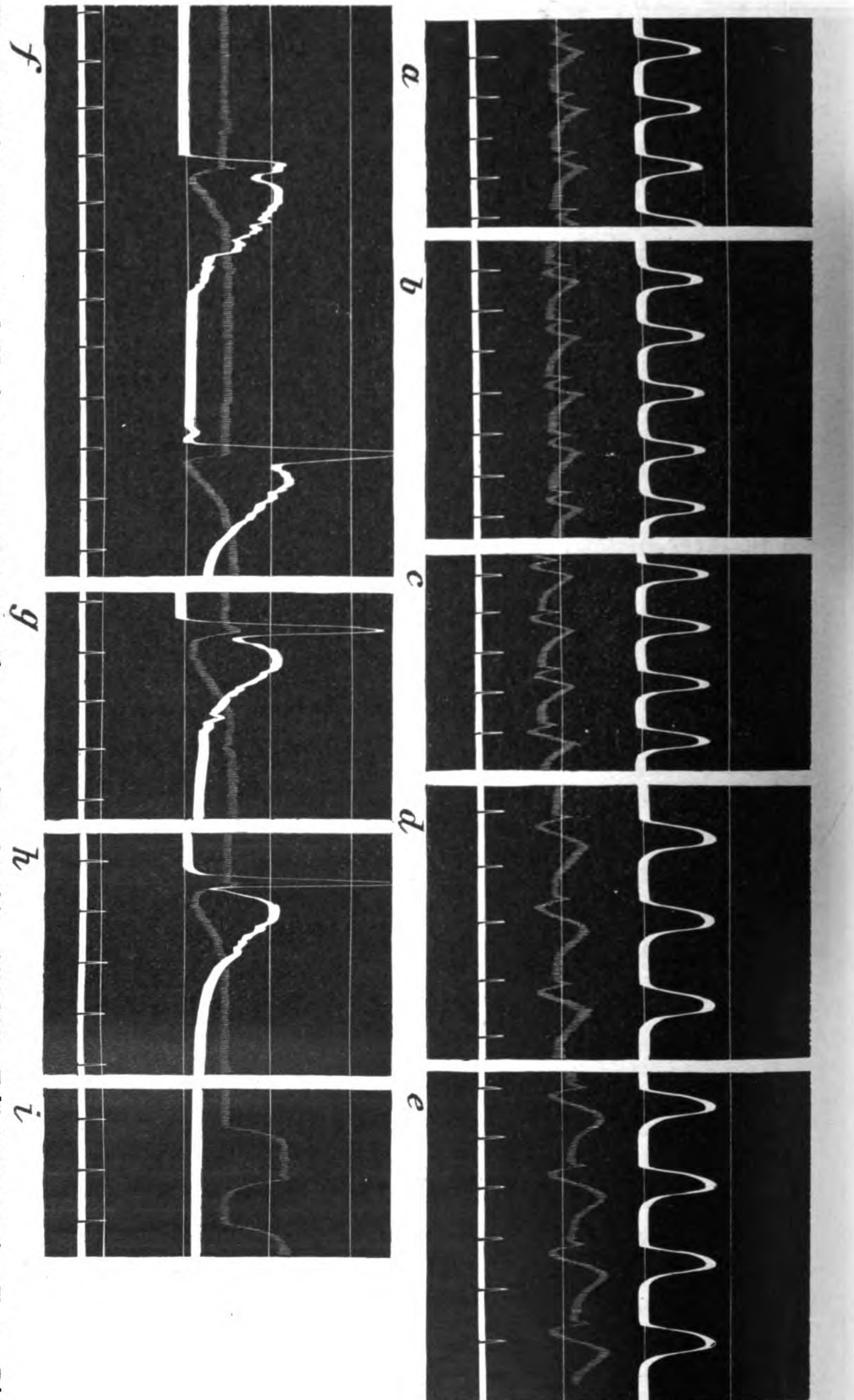


Fig. 4. Elektrogramme und Mechanogramme bei Vergiftung mit Strophanthin, 1/10 000. Erläuterungen im Text. Die steilen Zacken der Mechanogramme *f, g, h* sind Kunstprodukte, hervorgerufen durch den mechanischen Reiz des Vorhofs, die Deformationen der langsamen Kontraktionskurven sind als Nachschwingungen des Reizstoßes ebenfalls Kunstprodukte. Zeit = Sekunden.

Elektrogramme des ganzen Herzens oder auch des Ventrikels bezüglich der Anordnung der beiden Hauptzacken *R* und *T* (Fig. 4). Mit den Elektrogrammen des Ventrikels verglichen, sind sie sehr klein, was durch die vergleichsweise hier sehr großen inneren Abgleichungen der Ströme in dem dünnwandigen Muskelsack seine genügende Erklärung finden dürfte. Die Saite muß zur Darstellung der Elektrogramme stark entspannt werden (vgl. die Eichung (*i*) durch

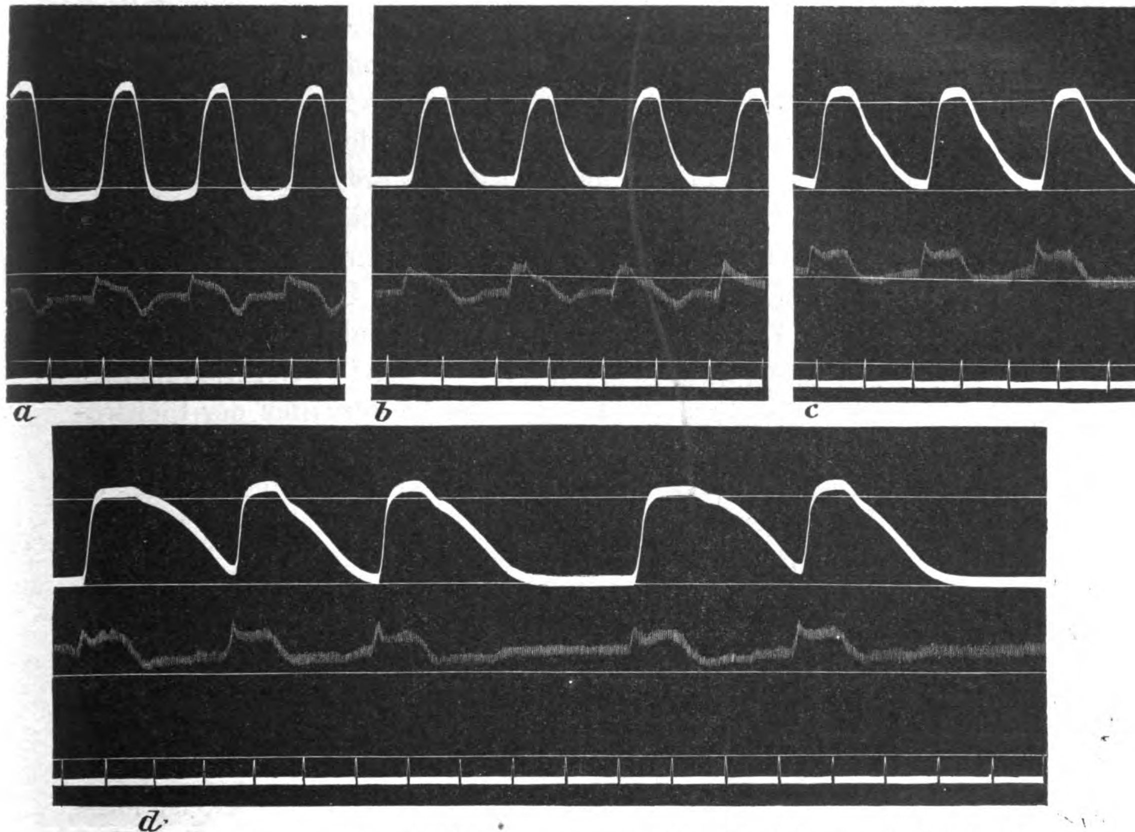


Fig. 5. Elektrogramme und Mechanogramme bei Vergiftung mit Digitoxin, 1/10 000. *a* normal. *b*, *c*, *d* drei Stadien der Vergiftung. Größere Belastung als bei 3. Die wachsende Tonotropie zeigt sich besonders in der Verlängerung der Diastole. Zeit = Sekunden.

das Präparat hindurch mit 1 Millivolt). Unter der Einwirkung von Strophanthin oder Digitoxin 1 : 10000 ändern sich allmählich beide Zacken. Die *R*-Zacke wird schon in einem Stadium höher, wo an der mechanischen Funktion noch nichts von Vergiftung zu bemerken ist, mit zunehmender Vergiftung nimmt sie wieder ab, bleibt aber solange sie überhaupt zu sehen ist immer positiv. Die *T*-Zacke für sich betrachtet, wächst ebenfalls, sie erreicht ihr Maximum zeitlich

nach der R-Zacke, also wenn diese schon wieder im Abnehmen ist, zum Unterschied von dieser geht sie aber durch einen Umkehrpunkt und wird endlich negativ zu ihrer Anfangsrichtung. In dem in Fig. 4 mitgeteilten Versuch zeigt sie während der guten mechanischen Funktion des Vorhofs wachsende Positivität (Abschnitte a—e), als später mit fortschreitender Vergiftung das Präparat spontan zu schlagen aufgehört hatte, brachten die auf mechanischen Reiz hin erfolgten Systolen (Fig. 4 f—h) eine minimale R- und eine sehr große, aber negative T-Schwingung. Die Fig. 5 zeigt, wie bei spontan schlagendem Präparat die T-Schwingung mit wachsender Vergiftung ihre Richtung umkehrt. In diesem Falle hatte im Normalzustande die T-Schwingung die entgegengesetzte Richtung wie die R-Zacke.

Schon die ersten Untersucher der Elektrokardiogramme des Digitaliszustandes (H. Straub[1]), Nikolai und Simons[2]), Selenin[3])) beobachteten die Zunahme der Zacken, besonders der T-Zacke, am ganzen Herzen. In einer noch unveröffentlichten Untersuchung haben wir die Wirkung vieler Digitalissubstanzen in allen möglichen Ableitungen am ausgeschnittenen Ventrikel des Frosches elektrographisch untersucht und fanden auch hier stets dasselbe Verhalten der Elektrogramme, d. h. Zu- und Abnahme der R-Zacke, Zunahme und Umkehr der T-Zacke, so daß es uns wahrscheinlich erscheint, daß es sich hierbei um Elementarvorgänge des Herzmuskels und weniger um Besonderheiten des Organs handelt.

Resultate.

Der ausgeschnittene Vorhof des Froschherzens liefert ein Präparat von einer außerordentlichen Lebenszähigkeit. Bezüglich der Wirkung von Digitalisstoffen ergab sich:

Die Giftkonzentration, die den Vorhof tödlich vergiftet, ist mindestens 10 mal größer als die zum gleichen Ende am Ventrikel nötige.

Von den Elementarwirkungen der Substanzen sind die auf Inotropie, Chronotropie und Tonotropie erst gesteigert, dann vermindert.

In der Beeinflussung der Ino- und Tonotropie deckt sich die Wirkung am Vorhof mit der am Ventrikel, speziell ist der Vorhof ebenso wie dieser zum tonischen Stillstand befähigt.

1) Zeitschr. f. Biologie 53, 1909, 106.
2) Med. Klinik 5, 1909, 160.
3) Pflügers Archiv 143, 1911.

Die chronotrope Wirkung ist eine allmähliche mit allen Übergängen und nicht eine sprunghafte (weil mittelbare) wie am Ventrikel.

Die Wirkungen auf die elektrischen Erscheinungen decken sich mit den am Ventrikel bzw. am ganzen Herzen beobachteten: Zunahme und Abnahme der R-Zacke, Zunahme, Abnahme und Umkehr mit darauffolgendem Wachsen nach der negativen Richtung bei der T-Zacke.

III.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Zürich.

Über das Adrenalinfieber.

(Zur Kenntnis des Fieberanstieges. 4. Mitteilung.)

Von

M. Cloetta und E. Waser.

(Mit 4 Figuren.)

Daß Adrenalin beim Menschen eine Steigerung der Temperatur hervorrufen kann, ist schon mehrfach beschrieben worden. Nach Freund soll beim Kaninchen diese Fieberwirkung des Adrenalins abhängig sein von der Höhe der Gabe, kleine Dosen machen leichter Fieber als größere, die sogar antipyretisch wirken können. Döblin und Fleischmann[1]) haben festgestellt, daß Tiere, welchen beide Nebennieren exstirpiert wurden, die Fähigkeit, auf Wärmestich und NaCl-Injektionen zu fiebern, verloren haben, daß dagegen diese Tiere auf Adrenalin noch Steigerungen der Temperatur aufweisen. Wurde bei der doppelseitigen Exstirpation ein Stück Nebenniere implantiert, z. B. in eine Niere, so verhielten sich diese Tiere wie ganz normale. Bei der Erörterung, wie das Fieber nach Adrenalin zustande komme, glauben Döblin und Fleischmann nicht an eine periphere Wirkung durch plötzliche Ausschüttung der Nebennierensubstanzen, sondern sie vermuten einen zentralen Angriffspunkt. Als Beleg hierfür weisen sie auf die Unterdrückbarkeit des Adrenalinfiebers durch Morphin hin, das ja ein rein zentral wirkendes Mittel sei.

Für die Fieberlehre hat es ein besonderes Interesse, den Mechanismus des Adrenalinfiebers festzustellen. Es ist namentlich wichtig, zu erkennen, ob dieser Einfluß abhängig ist von peripheren oder zentralen Wirkungen des Giftes. Bis jetzt sind wir über die letzteren

---

1) Döblin und Fleischmann, Zeitschr. f. kl. Med. Bd. 78, Hft. 3 und 4. Daselbst auch die Literatur über diesen Gegenstand.

noch gar nicht orientiert: alles was uns als Adrenalinwirkung am Tier imponiert, läßt sich auf rein periphere sympathische Angriffspunkte zurückführen; alle diese Einwirkungen werden dementsprechend auch durch Ergotoxin unterdrückt, sofern sie rein fördernden Charakter haben. An und für sich stände der Annahme, daß auch die Temperatursteigerung durch rein peripheren Einfluß des Adrenalins zustande komme, nichts entgegen. Gerade bei dieser Substanz erscheint, wenn überhaupt möglich, eine periphere Fiebererzeugung denkbar, indem durch die heftige Erregung der sympathischen Endigungen in den verschiedenen Drüsen wohl Störungen ausgelöst werden können, die nicht auf dem Umweg über das Zentralnervensystem zur Temperaturerhöhung führen. Eine solche Möglichkeit erscheint besonders gerechtfertigt anzunehmen, da durch die Versuche von Krehl[1]) gezeigt wurde, wie offenbar auf sympathischen Bahnen die temperatursteigernden Reize vom Zentrum nach der Peripherie ziehen. Die Erregung bei der Adrenalininjektion braucht also nur eine Etappe tiefer einzusetzen, da sie ja dann selbst den vom Gehirn kommenden Reiz ersetzt. Allerdings würden ihr in diesem Falle wohl die geordneten Verhältnisse, die ein zentralogenes Fieber begleiten, fehlen. Letzteres anzunehmen, erscheint bei dem bisher festgestellten unsicheren und sprunghaften Verhalten des Adrenalinfiebers durchaus gestattet zu sein und deshalb diese Besonderheit des Fiebers auch mehr für eine periphere Wirkung zu sprechen. Wäre diese Annahme richtig, so hätten wir also mit der Tatsache einer rein peripheren Fieberentstehung zu rechnen, wir müßten mithin zwei Möglichkeiten der Temperatursteigerungen anerkennen: die zentral und die peripher ausgelöste. Die letztere wäre bis jetzt nur durch das Adrenalin repräsentiert. Abgesehen von dem Einfluß auf die Drüsen, sei hier auch noch auf die gewaltige Arbeitsleistung hingewiesen, welche das Adrenalin an der Gefäßmuskulatur auslöst. Inwieweit diese Wärmequelle, bei gleichzeitig verminderter Wärmeabgabe, mit zur Temperaturerhöhung beiträgt, entzieht sich vorläufig der Berechnung.

Es schien uns die Entscheidung der Frage, ob das Adrenalinfieber mehr zentralen oder peripheren Ursprungs sei, auf experimentellem Wege möglich. Durch zahlreiche Versuche haben wir[2]) festgestellt, daß die Injektion fiebererzeugender Substanzen, sowie auch der Temperaturstich, zunächst eine Erhöhung der Temperatur in dem Gebiet der Seitenventrikel des Gehirns hervorruft und daß erst später

---

1) Krehl, Verhandlg. d. Kongress. f. inn. Med. 1913.

2) Cloetta und Waser, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 73 und 75.

die Darmtemperatur zu steigen beginnt. Mit derselben Versuchstechnik müßte sich auch feststellen lassen, ob Adrenalin zuerst zentral oder peripher in thermischer Hinsicht angreift.

Wir haben deshalb genau die gleiche Versuchsanordnung befolgt, wie sie in den früheren Mitteilungen beschrieben ist. Stets wurde ein Thermoelement in den Ventrikel und eines in das Vorderhirn versenkt. War die Temperatur an beiden Orten konstant geworden, so bekam das Tier eine intravenöse Injektion von Suprarenin in physiologischer NaCl-Lösung. Dabei hat sich leider gezeigt, daß durchaus nicht alle Tiere ganz gleichartig auf die gleiche Dosis reagieren. Ein Teil der Kaninchen reagierte überhaupt nicht auf die Injektion, und bei drei Tieren trat sogar eine Temperatursenkung auf, ohne daß die Dosis größer gewesen wäre. Viel scheint auch vom Zustand des Suprarenins abzuhängen. Tabletten, welche noch typische Blutdrucksteigerung hervorriefen, ließen uns vollkommen im Stich bei den Fieberversuchen, bis wir dann an derselben Tiersorte Versuche mit ganz frisch angekommenen Tabletten ausführten, worauf regelmäßig wieder eine Temperaturerhöhung erzielt wurde. Womit diese Unsicherheit der Wirkung zusammenhängt, konnte nicht eruiert werden. Aus dem Gesagten erklärt es sich, wenn die Experimente trotz aller Sorgfalt nicht immer gleichartig verliefen. Es zeigte sich dann aber bald, welches die normal verlaufenden und welches die abnormen Fälle waren. Die ersteren boten nämlich ein stets gleiches und sehr charakteristisches Bild dar. Wir bringen zunächst das Beispiel eines normal verlaufenen Falles.

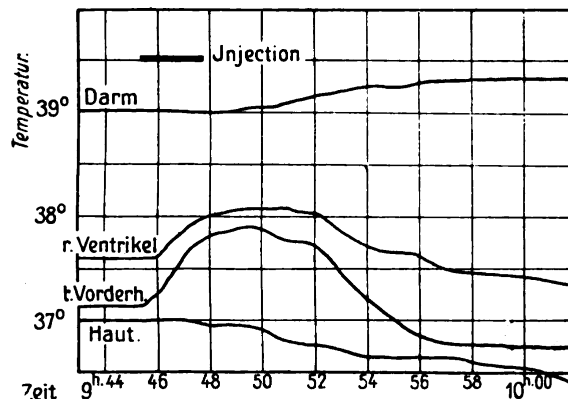


Fig. 1. Kaninchen, 3400 g, erhält während der Marke 0,2 mg Suprarenin intravenös. Thermoelement im rechten Ventrikel und im linken Vorderhirn.

Kaninchen, 3400 g, erhält zur Beruhigung 0,2 g Chloral subkutan. Das eine Thermoelement findet sich im rechten Ventrikel, am Aisenstatschen Punkt, das andere im linken Vorderhirn (Fig. 1).

Jeder, der diese Kurve ansieht, wird wohl dieselbe Empfindung haben wie wir, als wir die ersten gelungenen Versuche erlebten: Die Kurve gleicht vollkommen derjenigen der Blutdruck-

veränderungen, welche das Adrenalin hervorruft. Als besonders charakteristisch ist dabei die typische Bogenform des Temperaturablaufes im Gehirn hervorzuheben, sowie das Absinken unter den Ausgangswert, wie dies auch beim Blutdruck so oft nach Adrenalineinspritzung beobachtet wird. Daß diese Kurve zeitlich etwas gedehnter verläuft als die Blutdruckkurve wird niemand verwundern; denn thermische Variationen im Innern des Schädels klingen bei den guten Isolierungsverhältnissen unserer Versuchsanordnung nicht so rasch ab wie die Erregung der Vasomotoren. Vielleicht ist auch die Zerstörung des Adrenalins im Gehirn eine etwas langsamere als in anderen Organen.

Geht man nach dieser zuerst in die Augen springenden Analogie mit den vasomotorischen Einwirkungen des Adrenalins etwas genauer auf die Beeinflussung der Temperaturverhältnisse ein, so zeigen sich folgende interessante Tatsachen:

Durchschnittlich 5—10 Sekunden nach Beginn der Injektion in eine Ohrvene fängt das Thermoelement, welches im Vorderhirn sitzt, eine Temperatursteigerung zu registrieren an. Rasch und gleichmäßig steigt dann die Temperatur hier weiter, die Erhöhung erreicht meist einen Betrag von 0,5—0,6° innert 3—4 Minuten; dann beginnt der langsame Abstieg mit Rückkehr zur oder unter die Norm.

Im Ventrikel beobachtet man einen ganz parallelen Vorgang, nur beginnt hier der Anstieg immer einige Sekunden später als im Vorderhirn. Die Zeitdifferenz betrug meist etwa 12 Sekunden, in einigen seltenen Fällen sogar 2 Minuten. Nach dieser Verspätung zeigt sich dann aber eine den Veränderungen im Vorderhirn völlig parallel gehende Temperatursteigerung und nachfolgende Senkung, so daß die beiden Kurven durch Verschieben fast zur Deckung gebracht werden können. Manchmal ist die Temperaturerhöhung im Vorderhirn, manchmal auch im Ventrikel um 0,1° größer; wesentlicher aber sind die Differenzen bezüglich der Intensität der Wirkung meistens nicht.

Im Darm beginnt die Steigerung immer erst einige Zeit nach der im Ventrikel beobachteten. Die zeitliche Differenz war verschieden, sie schwankte zwischen 2—4 Minuten. Im allgemeinen war die Erhöhung im Darm gering; sie übertraf absolut fast nie die, welche man im Gehirn beobachtet hatte; dagegen war sie von viel längerer Dauer. Die Haupttemperatur zeigt meist eine Senkung, die etwa 3 Minuten nach der Injektion beginnt. Die Intensität derselben ist sehr verschieden, manchmal beträgt sie mehr als 1°, manchmal nur einige Dezigrade. Erscheinungen von Schüttelfrost wurden dabei an den Tieren nicht wahrgenommen.

Die schon erwähnte weitgehende Analogie zwischen der Kurve, welche die thermischen Veränderungen im Gehirn wiedergibt mit derjenigen des Blutdruckes nach intravenöser Adrenalininjektion legte sogleich die Frage nahe, wie sich bei wiederholter Injektion die Dinge gestalten werden. Auch ein nach abgeklungener Adrenalinwirkung unter den Ausgangswert abgesunkener Blutdruck wird durch eine erneute Injektion derselben Dosis bekanntlich wieder beinahe zur gleichen Höhe emporgetrieben wie das erstemal; die beiden Kurven verlaufen fast kongruent. Das Ergebnis eines solchen Fieberversuches zeigt uns Fig. 2. Bei diesem Kaninchen war nach Abklingen der typischen Temperaturerhöhungen im Vorderhirn und Ventrikel, Ansteigen der Rektal- und Sinken der Hauttemperatur eine zweite

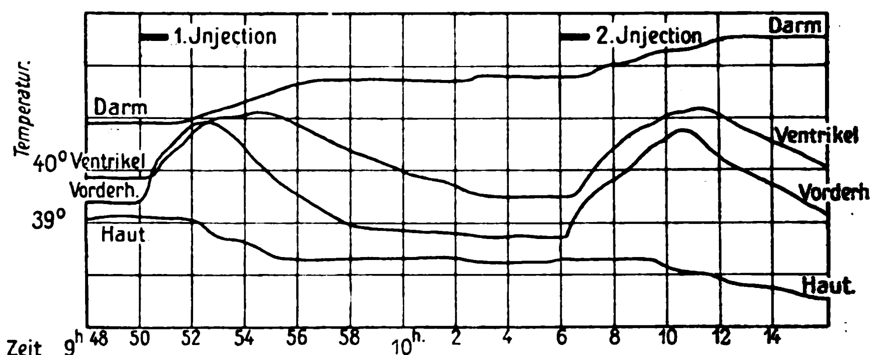


Fig. 2. Kaninchen, 2800 g. Wiederholte intravenöse Injektion von jeweils 0,25 mg Suprarenin. Thermoelement im linken Ventrikel und rechten Vorderhirn.

Injektion genau gleicher Art gemacht worden, worauf sich die vier Erscheinungen fast genau in der gleichen Weise wie das erstemal wieder einstellten. Auch nach dieser Richtung scheint somit die Wirkungsweise des Adrenalins auf Gehirn und Blutgefäße übereinzustimmen. Allerdings gelingt der Versuch durchaus nicht immer so schön wie der hier reproduzierte, was ja auch in Anbetracht der ganzen Versuchsanordnung und der schon erwähnten Unsicherheiten der Adrenalinwirkung wohl erklärlich erscheint.

Das schnelle Verschwinden der Adrenalinwirkung auf den Blutdruck kann man dadurch beheben, daß die Zufuhr der Substanz kontinuierlich erfolgt. Wir machten analoge Versuche mit Rücksicht auf die Temperatursteigerung. Auch hier ergab sich ein ähnliches Resultat. Wurde die Injektion anstatt während 1—2 Minuten durch 5—10 Minuten fortgesetzt, so zeigte sich derselbe Anstieg, dann aber ein langes Plateau und nach Beendigung der Injektion wieder der normale Abfall. Die kontinuierliche Adrenalineinspritzung bedingt also

auch ein kontinuierliches Fieber im Gehirn, dem selbstverständlich in gewöhnlicher Weise die Erhöhung der Darmtemperatur nachfolgte.

In welcher Weise sind nun die oben beschriebenen Wirkungen des Suprarenins zu deuten? Was die Temperaturveränderung im Ventrikel anbetrifft, so fassen wir sie als eine direkte, durch das Adrenalin an Ort und Stelle hervorgerufene Einwirkung auf. Das Zeitintervall zwischen der Injektion und dem Temperaturanstieg im Ventrikel ist ungefähr das gleiche, wie wir es nach den Einspritzungen mit β-Tetrahydronaphtylamin beobachteten. Es liegt deshalb nahe, auch die Fieberwirkung des Suprarenins als eine primär gegen das Temperaturzentrum gerichtete zu erklären. Die Veränderungen im Darm und an der Haut dagegen halten wir für sekundär bedingt. Wenn diese Auffassung richtig ist, dann müßte auch die lokale Applikation von Adrenalin auf den Ventrikel, und zwar in kleinerer Dosis als bei der intravenösen Injektion, dieselben Erregungserscheinungen dort hervorrufen, wie sich dies in den analogen Experimenten mit β-Tetrahydronaphtylamin ebenfalls ergeben hatte[1]).

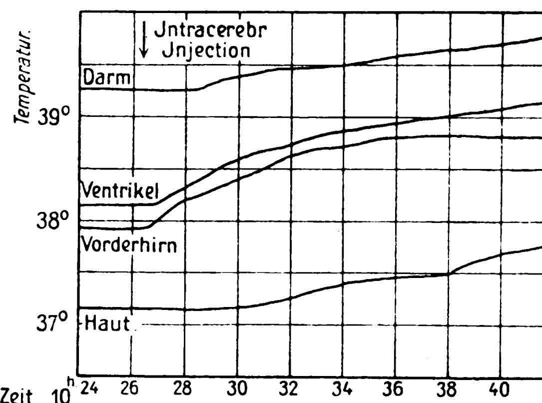


Fig. 3. Kaninchen, 2000 g. Bei dem Pfeil eine intrazerebrale Injektion von $1/_{15}$ mg Suprarenin, gelöst in $1/_{20}$ ccm Wasser. Thermoelement im rechten Ventrikel und linken Vorderhirn.

Es wurde deshalb bei einigen Tieren in den einen Ventrikel ein Thermoelement eingeführt und in den anderen mit einer ganz feinen Kanüle $1/_{15}$ mg Adrenalin, gelöst in $1/_{20}$ ccm H_2O, eingespritzt.

Fig. 3 illustriert den Verlauf des betreffenden Experimentes. Auch hier zeigt sich sowohl im Ventrikel als auch im Vorderhirn schon einige Sekunden nach der Injektion eine Steigerung der Temperatur. Um störende Ausschläge am Galvanometer zu vermeiden, ist darauf zu achten, daß die Injektionsflüssigkeit Körpertemperatur besitzt[2]). Einige Zeit, etwa 2—3 Minuten später, beginnt der Darm ebenfalls langsam zu steigen. Die so erhaltenen Kurven weichen aber deut-

1) a. a. O. Bd. 75.

2) In bezug auf die Technik dieser intrazerebralen Injektionen vergleiche unsere früheren Mitteilungen Arch. f. exper. Path. und Pharm. Bd. 75, S. 407 und 408.

lich von denen bei intravenöser Injektion ab. Es fehlt hier der typische Bogen im Temperaturverlauf, die Temperatursteigerung ist vielmehr eine gleichmäßig kontinuierliche. Das ist auch ganz begreiflich. Während von der Blutbahn aus das Suprarenin in ganz kurzer Zeit zerstört wird, ist dies offenbar nicht der Fall, wenn es im Seitenventrikel mit der Cerebrospinalflüssigkeit sich mischt. Die Oxydationsvorgänge sind hier wahrscheinlich minimal, ebenso der Wegtransport, so daß eine lange Einwirkung stets neuer Mengen derselben Dosis ermöglicht wird. Daß es nicht etwa von hier aus resorbierte Mengen sind, die den Anstieg der Temperatur bedingen, also eine indirekte intravenöse Injektion, geht daraus hervor, daß die Dosis von $^1/_{15}$ mg unseres Präparates bei intravenöser Injektion keine deutliche Steigerung der Ventrikel- oder Darmtemperatur veranlaßte; zudem müßte ja dann auch die Kurvenform anders ausfallen. Abweichend ist auch bei diesen intrazerebralen Injektionen das Verhalten der Hauttemperatur. Nie beobachtet man hier die starke Senkung, wie sie oft nach intravenöser Applikation beobachtet wird. Meistens bleibt die Temperatur gleich und fängt erst einige Zeit nach dem Anstieg im Darm ebenfalls zu steigen an.

Absolut identisch sind also die Ergebnisse bei intravenöser und intrazerebraler Injektion nicht. Das war auch kaum zu erwarten bei einem Mittel mit so ausgesprochenen peripheren Einwirkungen, die bei der intrazerebralen Applikatien in Wegfall kommen mußten. Für uns war die Hauptsache, festzustellen, daß bei beiden Anwendungsweisen und entsprechend verschiedener Dosierung die Temperatur im Gehirn und am Darm in ganz gleichartiger Weise beeinflußt wurde, woraus folgt, daß die Fieberbewegung im Ventrikel und und Vorderhirn bei intravenöser Injektion auf eine direkte Einwirkung des Suprarenins daselbst zurückzuführen ist, und daß sekundär von hier aus die Steigerung der Darmtemperatur veranlaßt wird. Damit fällt die eingangs ausgesprochene Vermutung, das Adrenalinfieber könnte peripherer Natur sein, dahin. Die Art und Weise wie bei Suprarenin Fieber entsteht, gleicht somit ganz dem Vorgang bei Einspritzung spezifisch fiebererzeugender Substanzen, wie z. B. β-Tetrahydronaphtylamin und seiner Derivate. Je mehr derartige Substanzen gefunden und bei ihrer Wirkung gleichartig befunden werden, um so mehr wird sich auch die Ansicht befestigen, daß das Fieber nur entsteht durch eine primär zentrale Wirkung.

Bei den Experimenten mit gleichzeitiger Temperaturmessung im Vorderhirn und Seitenventrikel war uns bei der intravenösen Injektion die ungemein rasche Reaktion des Vorderhirns stets aufgefallen,

Wie bereits erwähnt, folgte meist der Ventrikel erst einige Sekunden später nach mit der Temperatursteigerung. Bei den analogen Versuchen mit β-Tetrahydronaphtylamin war das Verhältnis umgekehrt gewesen, indem zuerst der Ventrikel dort reagiert hatte. Es erhob sich deshalb die Frage, ob vielleicht das Vorderhirn, welches allerdings nach den bisher vorliegenden Beobachtungen als Temperaturzentrum nicht in Betracht kommt, in besonderer Weise auf Adrenalin reagiere und von dort aus sekundär das Gebiet der Seitenventrikel erregt werde. Wie diese Frage zu entscheiden sei, ließ sich vielleicht durch Exstirpationsversuche erkennen. War wirklich an dem ganzen Vorgang im Gehirn nur das Vorderhirn das primär und allein beteiligte Zentrum, dann mußte die Temperaturerhöhung im Ventrikel und nachher auch im Darm ausbleiben, wenn das Vorderhirn exstirpiert war.

Wir haben zuerst versucht, die beiden Eingriffe gleich hintereinander auszuführen, d. h. operative Entfernung des Vorderhirns und sofort anschließend den Adrenalinversuch mit Temperaturmessung im Ventrikel. Alle diese Experimente fielen negativ aus. Vermutlich ist der Eingriff der Abtragung doch nicht ohne momentanen Einfluß auf das Verhalten der Seitenventrikel. Wir haben deshalb das ganze Experiment zweizeitig durchgeführt. Zunächst wurde unter Äthernarkose über dem Vorderhirn auf beiden Seiten der Längsnaht mit einem kleinen Trepan, je ein Loch von 3 mm Durchmesser gebohrt. Durch dieses wurde eine feine ausgezogene Glasröhre eingeführt, die hinten mit der Wasserstrahlpumpe verbunden war. Es ließ sich so durch passende Bewegung der Spitze des Glasrohres ganz sauber das Vorderhirn auf beiden Seiten absaugen. In den entstandenen Hohlraum, der sich rasch mit Blut füllte, wurden feine Gazestreifen zur Tamponade eingeführt und nach etwa 5 Minuten wieder entfernt. Die Blutung hatte dann meist vollkommen aufgehört. Es wurde nun beiderseits nochmals ein kleiner Gazestreifen, angefeuchtet mit 1%iger Phenollösung, eingeführt, um den Substanzverlust bleibend zu ersetzen und einen Hirnprolaps nach vorn zu verhindern; dann die Wunde wieder geschlossen. Die Tiere waren anfänglich motorisch ziemlich erregt, erholten sich aber nach 24 Stunden wieder.

Drei Tage bis vier Wochen nach diesem ersten Eingriff wurde dann in gewohnter Weiße der Adrenalinversuch ausgeführt. Das Ergebnis eines solchen zeigt Fig. 4. Das betreffende Tier war am 26. IX. 14 operiert worden; die Adrenalineinspritzung wurde am 23. X. 14 ausgeführt. Die Art der Reaktion auf die intravenöse

Suprarenininjektion im Seitenventrikel, im Darm und in der Haut ist qualitativ eine durchaus normale, nur quantitativ etwas weniger ausgesprochen als bei normalen Tieren. Diese Beobachtung der geringeren Ausschläge haben wir immer wieder gemacht; die Steigerungen im Ventrikel und im Darm betrugen bei diesen vorderhirnlosen Tieren nur etwa die Hälfte der sonst beobachteten. Es scheint also die Entfernung dieses Gehirnteiles die Fieberwirkung des Adrenalins etwas abzuschwächen, aber sie nicht aufzuheben. Zur Kontrolle darüber, ob es sich bei dieser Abschwächung vielleicht doch um den Wegfall eines spezifischen Angriffspunktes für Adrenalin im Vorderhirn handeln könnte, haben wir bei solchen Tieren dann auch noch Injektionen mit β-Tetrahydronaphtylamin vorgenommen. Wir haben dabei ebenfalls, sowohl im Seitenventrikel als auch im Darm eine weniger starke Steigerung der Temperatur beobachtet als bei Normalen. Offenbar hat also die Operation trotz des dazwischen liegenden Intervalls von Tagen oder Wochen doch noch einen etwas störenden Einfluß auf die Reaktionsfähigkeit der Seitenventrikel für fiebererzeugende Substanzen. Meist war auch die Körpertemperatur der operierten Tiere etwas niedriger als normal. Aus alledem dürfen wir wohl den Schluß ziehen, daß im Vorderhin ein auf Adrenalin spezifisch reagierendes Organ sich findet, das aber nicht die Ursache der Temperaturerhöhung darstellt. Ob die Funktion dieses Organs irgendeine nachweisbare Projektion an die Peripherie besitzt und dadurch periphere Adrenalinwirkungen mitbedingt, wissen wir nicht.

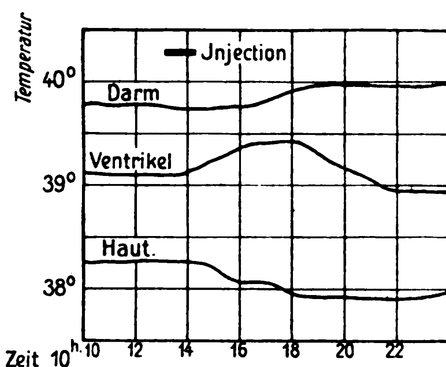


Fig. 4. Kaninchen, 2500 g, ohne Vorderhirn. Bei der Marke intravenöse Injektion von 0,2 mg Suprarenin. Thermoelement im rechten Ventrikel.

Döblin und Fleischmann (a. a. O.) haben auch untersucht, ob Ergotoxin das Adrenalinfieber unterdrücke, entsprechend seiner hemmenden Wirkung auf die fördernden Sympathikusendigungen. Genaueres über die Experimente ist nicht mitgeteilt; nur eine Kurve zeigt das Versagen der Adrenalineinspritzung. Wir haben nach dieser Richtung 14 Versuche ausgeführt. Die Tiere erhielten zunächst eine intravenöse Injektion von 2—3 mg Ergotoxin. phosphor. und nachher das Adrenalin. Dabei machte sich nun sehr störend geltend, daß Ergotoxin selber regelmäßig eine Steigerung der Temperatur

hervorruft. Dieselbe beginnt ebenfalls im Gehirn und setzt sich dann auf den Darm fort; sie ist nicht bedeutend, erreicht oft erst nach 20 bis 30 Minuten die Höhe eines Grades. Sie unterscheidet sich aber von dem Adrenalinfieber dadurch, daß kein Absinken nachfolgt, sodaß man als Temperaturkurven langsam ansteigende, fast gerade Linien erhält. Unter solchen Verhältnissen ist es schwierig, festzustellen, ob nachträchlich noch eine Adrenalinwirkung hervorgerufen werden kann. Man muß sich darauf beschränken, zu prüfen, ob in der langsam ansteigenden Ergotoxinkurve durch die gewöhnliche Menge Suprarenin ein vorübergehend rascheres Tempo im Anstieg erzielt wird. Das ist denn auch in der Mehrzahl der Fälle nachgewiesen worden. Eine Bogenform erhält man allerdings nicht mehr, weil die Ergotoxinwirkung ja stetig weitergeht. Die Temperaturerhöhung durch das nachträglich eingespritzte Suprarenin beträgt auch im Gegensatz zu den Normalversuchen meist nur 2—3 Dezigrade innert 4—6 Minuten. Wir haben aber doch den bestimmten Eindruck gewonnen, daß eine vorausgehende Ergotoxineinspritzung die Wirkung des nachfolgenden Suprarenins im Gehirn nicht aufhebt. Dementsprechend wird natürlich auch die Erhöhung im Darm nicht beeinflußt, doch ist die Beurteilung dort noch schwieriger wegen der schon vorhandenen gleichmäßigen Steigerung durch das Ergotoxin allein.

Wenn wir in den von uns beschriebenen Ergebnissen tatsächlich, wie dies kaum anders anzunehmen, eine direkte Hirnzentrenwirkung des Adrenalins erblicken dürfen, und wenn andererseits das Ergotoxin nur die sympathischen Endorgane lähmt, so ist eigentlich das Ausbleiben eines Antagonismus bei Anwendung beider Substanzen nicht verwunderlich. Es ist dieses Ergebnis vielmehr als ein direkter Beweis dafür anzusehen, daß die beiden Gifte sich hier im Zentrum keine Konkurrenz machen. — Schwieriger gestaltet sich die Erklärung der Tatsache, daß nach Ergotoxin auch die Körpertemperatur durch das nachfolgende Adrenalin erhöht wird. Es spricht dies gegen die Annahme, daß der Befehl zum Fiebern auf sympathischen Bahnen vom Zentrum nach der Peripherie geleitet werde; denn schließlich muß der Umschlag auf die Gewebe an der Endstelle erfolgen. Da aber, wie schon erwähnt, das Adrenalinfieber immer etwas Unsicheres an sich hat, haben wir diesen fraglichen hemmenden Einfluß des Ergotoxins in Kombination mit den Derivaten des β-Tetrahydronaphtylamins geprüft. Die letzteren haben ja einerseits auch entschiedene Sympathikuswirkung: Blutdrucksteigerung durch Splanchnikusreizung und Pupillenerweiterung, andererseits rufen sie aber ein viel konstanteres Fieber hervor als die Nebennierenstoffe.

Es wurde deshalb zwei Kaninchen eine kleine Dosis β-Tetrahydronaphtylamin intravenös eingespritzt und festgestellt, wie hoch die Temperatur anstieg und wie schnell dieselbe wieder abfiel. Am folgenden Tage wurde der gleiche Versuch nochmals wiederholt, um uns zu überzeugen, daß die Reaktion der Tiere auf diese Dosis die gleiche war. Dann wurde an einem weiteren Tag den beiden Kaninchen zuerst eine intravenöse Injektion von je 3 mg Ergotoxin verabreicht und kurz darauf wieder dieselbe Dosis von β-Tetrahydronaphtylamin wie früher eingespritzt. Die folgenden Tabellen zeigen den Verlauf der Temperatur bei den verschiedenen Versuchen. Die Tiere befanden sich dabei jeweils in einem kleinen Korbe in hockender Stellung.

	Kaninchen I, 2000 g.		Kaninchen II, 2000 g.	
Zeit	Temp.		Temp.	
8,20	38,6		39,2	
9,00	38,6		39,1	
9,15	38,6	0,02 g β-T.	39,2	0,02 g β-T.
9,30	39,2		39,6	
9,50	39,6		40,4	
10,10	39,7		40,4	
10,40	39,8		40,4	
11,10	40,0		40,1	
12,10	40,0		40,4	
2,00	39,6		40,0	
3,00	39,0		39,9	

Derselbe Versuch am folgenden Tage.

	Kaninchen I.		Kaninchen II.	
Zeit	Temp.		Temp.	
8,30	39,5		38,5	
9,30	39,5		38,5	
9,35		0,02 g β-T.		0,02 g β-T.
9,50	39,9		38,9	
10,30	41,0		39,6	
10,50	41,2		39,6	
11,20	41,0		39,9	
11,50	40,8		39,9	
12,20	40,6		39,3	
3,00	39,3		39,4	

Dieselbe Dosis β-Tetrahydronaphtylamin hat somit am ersten Tage bei Tier I eine Steigerung von 1,4°, bei Tier II von 1,2° bewirkt; am zweiten Tage bei Tier I 1,7° und bei Tier II 1, 1,4°.

Ganz anders war der Verlauf nach vorangegangener Ergotoxininjektion.

	Kaninchen I.		Kaninchen II.	
Zeit	Temp.		Temp.	
2,15	39,5		39,0	
8,00	39,5		39,0	
3,50		3 mg Ergotoxin		3 mg Ergotoxin
4,05		0,02 g β-T.		0,02 g β-T.
4,10	40,5		40,3	
4,20	42,0		41,6	
4,40	43,6		42,4	
4,50		Exitus	42,6	
5,10			43,4	
5,15				Exitus

Die Steigerungen betragen somit bei der kombinierten Anwendung bei Tier I 4,1°, bei Tier II 4,4°; außerdem gehen beide Tiere etwa 1 Stunde nach der Injektion unter Zuckungen zugrunde. Es ist somit durch die vorausgehende Ergotoxingabe die Empfindlichkeit für β-Tetrahydronaphtylamin ganz bedeutend erhöht worden. Wie Ergotoxin allein gewirkt hätte, konnte an denselben Tieren nicht festgestellt werden, da die Kaninchen nach intravenöser Injektion dieser Dosis innerhalb 24 Stunden zugrunde gehen. Die Temperatursteigerung ist dabei unbedeutend und tritt langsam ein.

Zusammenfassung.

Durch thermoelektrische Messungen ergibt sich, daß eine intravenöse Injektion von 0,2 mg Suprarenin bei Kaninchen schon nach etwa 10 Sekunden ein Ansteigen der Temperatur im Vorderhirn und einige Sekunden später ein ebensolches im Bereich der Temperaturzentren verursacht. Das Maximum der Steigerung beträgt etwa 0,6°, es wird schon in 4 Minuten erreicht. Darauf beginnt die Kurve wieder zu fallen, so daß sie eine Bogenform erhält. Durch eine Wiederholung der Injektion kann dieselbe Erscheinung wieder hervorgerufen werden. Während des Anstieges sinkt jeweils die Hauttemperatur. Durch andauerndes Einfließenlassen der Lösung kann die Temperaturerhöhung auf dem Maximum erhalten werden.

Die intrazerebrale Injektion von $^1/_{15}$ mg macht ebenfalls Steigerung, aber ohne nachherigen Abfall.

Die Entfernung des Vorderhirns hat einen abschwächenden Einfluß auf die Steigerung im Bereich der Temperaturzentren durch das Suprarenin.

Die vorausgehende Injektion von Ergotoxin hebt die temperatursteigernde Wirkung des Suprarenins im Gehirn nicht auf. Merkwürdigerweise verstärkt Ergotoxin auch bedeutend die fiebererzeugende Wirkung des β-Tetrahydronaphtylamins.

IV.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Zürich.

Über die Verteilung des Neuronals, Bromurals und Adalins im Organismus.

Von

P. Gensler.

Bei einer Untersuchung über die Wirkung von Schlafmitteln bei normalen und bei Aufregungszuständen, sowie der quantitativen Verteilung des Hypnotikums bei beiden Zuständen[1]), hatte sich ergeben, daß nur ganz geringe Bruchteile der verabreichten und resorbierten Neuronalmenge, nämlich nur 1—2 %, sich im Gehirn tief schlafender Hunde befinden. Da nun aber das Gehirn selber einen Anteil von durchschnittlich etwa 1 % des Gesamtgewichtes des Tieres ausmacht, so erscheint a priori der geringe Prozentgehalt im Gehirn nicht für eine besondere Anziehungskraft desselben für das Hypnotikum zu sprechen.

Da die Feststellung des Verteilungsquotienten eines Narkotikums zwischen dem Gehirn einerseits und den übrigen Körpergeweben andererseits ein erhebliches Interesse hat für die Theorie der Narkose, so habe ich diese Frage weiter in Angriff genommen. Ich habe mich dabei auf den Standpunkt gestellt, daß man ein richtiges Bild der erwähnten Verteilung zwischen Gehirn und Körpermasse nur dann bekommen kann, wenn man vom übrigen Körper nur das wirklich funktionierende und so auch narkosefähige Protoplasma in Betracht ziehe. Ich habe demgemäß die Versuchsanordnung so eingerichtet, daß ich die Knochen, die Haut und den Inhalt von Darm und Blase von dem Gesamtgewicht des Tieres in Abrechnung brachte, um so das Gewicht des Gehirns zu dem des übrigen funktionierenden Protoplasmas in direkte Proportion setzen zu können.

---

1) Gensler, Archiv für exp. Pathol. und Pharmakol. Bd. 77.

Bei diesen Untersuchungen habe ich mich auch nicht mehr auf das Neuronal beschränkt. Bei der prinzipiellen Bedeutung des Themas erschien mir die Ausdehnung auf andere Hypnotika erwünscht. Ich habe unter diesen noch Bromural und Adalin[1]) ausgewählt, weil beide klinisch gut eingeführt sind und weil die analytische Bestimmung nach denselben Prinzipien wie beim Neuronal, d. h. auf Grund der Bromanalyse, quantitativ genau durchgeführt werden konnte. Da ich bei den beiden letztgenannten Körpern nicht genügend orientiert war, wie fest das Brom ans Molekül gebunden sei, so habe ich bei einigen Tieren nur das in Äther lösliche, d. h. also das noch im Gesamtmolekül des betreffenden Medikamentes vorhandene Brom bestimmt. Denn alle drei Hypnotika lösen sich leicht darin auf, während abgespaltenes, anorganisches Bromsalz dagegen darin unlöslich ist. Man erhält somit auf diese Weise sichere Kenntnis über den Gehalt des Gehirns an den unzersetzten Hypnotika. Ich kann hier schon gleich vorwegnehmen, daß erfreulicherweise die Resultate nach dieser Methode beim Neuronal genau übereinstimmen mit denen in meiner ersten Arbeit, wo der Bromgehalt des ganzen Gehirns bestimmt wurde. Es beweist dies, daß die Hypnotika im Gehirn keiner Spaltung unterliegen, sondern als Gesamtmoleküle wirken und offenbar also auch durch die Tatsache ihrer Einwirkung selber nicht chemisch verändert werden. Dieses, für die allgemeine Pharmakologie wichtige Ergebnis stimmt überein mit den analytischen Versuchen von Takeda[2]) und Kwan[3]).

Der Gang des Versuches gestaltete sich demnach folgendermaßen: Zuerst wurde jeweils an dem Tiere, es kamen nur Hunde in Betracht, die schlafmachende Dosis Bromural oder Adalin durch einen Vorversuch bestimmt. Bei Neuronal war dies nicht mehr nötig, da ich darüber schon genügend Erfahrung hatte. Nach dem Vorversuch wurde mindestens 4 Tage gewartet bis zum definitiven Versuch; damit das Tier Zeit hatte das Hypnotikum völlig zu eliminieren. Die Mittel wurden immer auf den nüchternen Magen in einer Schleimsuspension mit der Sonde verabreicht. Bei Neuronal hatte sich mit dieser Methode eine ganz gleichmäßige hypnotische Wirkung ergeben, und ebenso reagierten die Tiere ganz gleichmäßig auf Bromural und Adalin als einmal die pro Kilo Körpergewicht notwendige Dosis fest-

---

1) Bromural von Knoll & Cie., Ludwigshafen, Adalin von Beyer & Cie., Leverkusen freundlichst überlassen.

2) Archiv internat. de Pharmakodynamie et de Therapie XXI, S. 203, 1911.

3) Ebenda XXII, S. 331, 1912.

gestellt war. Zwei Stunden nach Verabreichung der Präparate wurden die Tiere durch Entbluten getötet.

Über die Technik desselben verweise ich auf meine erste Mitteilung[1]). Gleich nach dem Entbluten, so lange der Körper noch warm war, wurde dann das Tier enthäutet und die Haut gewogen. Nach Entnahme des Gehirns wurden dann der Magendarmkanal und die Blase möglichst vollständig entleert und der Inhalt gewogen. Darauf wurden die Knochen, so gut es ging, mit dem Messer von der Muskulatur befreit und sodann in einem großen Kessel gut ausgekocht, bis sich die noch anhaftenden Fleischreste leicht lösten. Die von den Weichteilen ganz befreiten Knochen wurden dann leicht abgetrocknet und ebenfalls gewogen. So konnte aus dem gesamten Körpergewicht durch Abzug des Gewichtes der Haut, der Knochen und des Magendarm- und Blaseninhaltes das Gewicht der funktionierenden Gewebe bestimmt werden. Analytisch wurde auch bei diesen Versuchen jeweils auf das betreffende Hypnotikum untersucht: das Gehirn, eine Blutportion von 100 ccm und der Magendarminhalt; letzterer um die wirklich resorbierte Menge des Schlafmittels genau zu eruieren. Für die chemische Methodik verweise ich auf meine erste Arbeit. Mitzuteilen ist hier nur noch die durch die Ätherextraktion des Gehirns verursachte Veränderung der Analysentechnik:

Das Gehirn wurde zuerst auf dem Wasserbade etwas getrocknet, darauf gut zerschnitten und mit etwas mehr als der Hälfte seines Gewichtes (etwa 55 %) wasserfreien Natriumphosphats tüchtig vermischt und im Exsikkator vollständig ausgetrocknet. Dann wurde die Masse pulverisiert und etwa 8 Stunden im Soxhlet mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wurde darauf in einer Nickelschale mit einigen Tropfen Kalilauge versetzt, eingedampft und verascht, die Asche in heißem Wasser aufgenommen und in dem so erhaltenen Filtrat mit Chlorwasser das Brom bestimmt. Mit dem Blute wurde auf gleiche Weise verfahren.

Im ferneren habe ich noch eine weitere Kontrollbestimmung ausgeführt. Die ganze Methodik geht ja darauf aus, den wirklichen Gehalt der Gehirnsubstanz an dem betreffenden Hypnotikum genau zu bestimmen. Da aber das Blut ebenfalls ziemliche Mengen desselben enthält, so muß das Gehirn möglichst blutleer gemacht werden. Dabei durfte aber auch wieder nicht eine Auswaschung der betreffenden Substanzen und eine Veränderung der Hirnsubstanz selber erfolgen. Um mich zu überzeugen, ob die in meiner ersten Mitteilung angegebene Methodik, der spontanen Durchspülung mit einer isotonisch-isoviskösen Flüssigkeit diesen Zweck erfüllt, habe ich eine

1) Archiv für exper. Path. und Pharmakol. Bd. 77, Hft. 3 und 4.

Analyse der letzten Waschflüssigkeit ausgeführt, die aus der Carotis bei spontan schlagendem Herzen genommen wurde. Diese war stets noch rötlich gefärbt. Bei einem Neuronalversuch fanden sich in 100 ccm davon noch 6 mg Brom. Da man den Blutgehalt eines Gehirns von 70 g, also auch den an der betreffenden Waschflüssigkeit, die vermittels der normalen Zirkulation durchgepumpt wird, zu etwa 5—6 ccm annehmen darf, so würde der kleine im Hirn verbleibende Blutrest der Spülflüssigkeit einen Fehler von + 0,3 mg Brom für das ganze Gehirn bedingen. Dies spielt bei unseren Berechnungen keine Rolle, um so mehr als diel etzten Kubikzentimeter der Spülflüssigkeit noch stärker verdünnt sind als die ersten. Auf jeden Fall ist bei diesem Vorgehen, bei welchem durch die im Gehirn zirkulierende Waschflüssigkeit ein Plus von einigen Zehntelmilligrammen zu dem Bromgehalt des Gehirns hinzukommt, der Fehler weit geringer als bei der Ausspülung des Körpers bis zur Farblosigkeit der Waschflüssigkeit, da dabei ein teilweises Ausschwemmen des Neuronals aus dem Gehirn kaum zu vermeiden wäre. Die Konstanz meiner analytischen Resultate mittels der angegebenen Methode bei gleicher Schlaftiefe beweist übrigens, daß sie technisch durchaus richtig funktionierte.

Es folgen hier nun die Resultate der einzelnen Versuche.

I. Neuronaltiere.

1. Hund. Gewicht 8,95 kg. 21. VI. 1914.

8,45 Uhr a. m. 0,1 g Neuronal pro kg Gewicht, total = 0,895 g Neuronal. Nach etwa 10 Minuten schläft das Tier ein und wird

10,45 Uhr a. m. durch Entbluten getötet.

Resultat der Analyse.

Gewicht des Hundes		8,950 kg
Gewicht der Haut	1490 g	
Gewicht der Knochen	950 g	
Gewicht des Magendarm- und Blaseninhaltes .	160 g	2,600 kg
Verbleibt als für die Rechnung in Betracht kommendes funktionierendes Gewebe		6,300 kg

Verabreichte Neuronalmenge	895,0 mg
Unresorbiert im Magendarm gefunden	168,0 mg
Gesamte resorbierte Neuronalmenge	727,0 mg
Davon gefunden im Gehirn (65 g Gewicht)	14,7 mg
Auf 100 g Gehirnsubstanz berechnet	22,6 mg
Gefunden in 100 ccm Blut	99,0 mg
Auf 100 g des übrigen funktionierenden Gewebes von 6300 g (ohne Gehirn) Blut inbegriffen kommen somit	11,4 mg

Aus den obigen Zahlen ergeben sich folgende Verhältnisse: Prozentuales Verhältnis des Gehirns zum funktionierenden Körpergewebe 1,02 %. Verhältnis des prozentualen Neuronalgehaltes von 100 g Gehirn zu prozentualem Neuronalgehalt von 100 g funktionierendem Gewebe 3,11 : 1,6 %.

Es fanden sich demnach in 100 g Gehirn etwa zweimal mehr Neuronal als in 100 g funktionierendem Gewebe (Blut inbegriffen).

Von der gesamten resorbierten Neuronalmenge finden sich im Gehirn 2,0 %.

2. Hund. Gewicht 15,55 kg. 26. VI. 1914.
8,45 Uhr a. m. 0,1 g Neuronal pro kg Gewicht, total 1,555 g.
10,45 Uhr a. m. durch Entbluten getötet.
Von den Organen dieses Tieres wurde der Ätherauszug hergestellt.

Resultat der Analyse.

Gewicht des Hundes		15,55 kg
Gewicht der Haut	2,500 kg	
Gewicht der Knochen	1,950 kg	
Gewicht des Magendarm- und Blaseninhaltes	0,390 kg	4,84 kg
Verbleibt als für die Rechnung in Betracht kommendes funktionierendes Gewebe		10,70 kg

Verabreichte Neuronalmenge	1555,0 mg
Unresorbiert im Magendarm gefunden	144,0 mg
Gesamte resorbierte Neuronalmenge.	1411,0 mg
Davon gefunden im Gehirn (85 g Gewicht)	19,5 mg
Auf 100 g Gehirnsubstanz berechnet	22,9 mg
Gefunden in 100 g Blut	50,0 mg
Auf 100 g des übrigen funktionellen Protoplasmas von 10700 g (ohne Gehirn), Blut inbegriffen	13,2 mg

Aus den obigen Zahlen ergeben sich folgende Verhältnisse: Prozentuales Verhältnis des Gehirns zum funktionierenden Körpergewebe 0,80 %. Verhältnis des prozentualen Neuronalgehaltes von 100 g Gehirn zu prozentualem Neuronalgehalt von 100 g funktionieremdem Gewebe 1,63 : 0,94 %.

Es fanden sich demnach in 100 g Gehirn etwa 1,7 mal mehr Neuronal als in 100 g funktionierendem Gewebe (Blut inbegriffen). Von der gesamten resorbierten Neuronalmenge befinden sich im Gehirn 1,3 %.

3. Hund. Gewicht 22,15 kg. 10. X. 1914.
8,40 Uhr a. m. 0,1 g Neuronal pro kg Gewicht, tolal 2,22 Neuronal.
10,40 Uhr a. m. durch Entbluten getötet. Ätherauszug hergestellt.

Resultat der Analyse.

Gewicht des Hundes		22,15 kg
Gewicht der Haut	3,800 kg	
Gewicht der Knochen	1,340 kg	
Gewicht des Magendarm- und Blaseninhaltes	0,210 kg	5,35 kg
Verbleibt als für die Rechnung in Betracht kommendes funktionierendes Gewebe		16,80 kg

Verabreichte Neuronalmenge	2215,0 mg
Unresorbiert im Magen gefunden	144,0 mg
Gesamte resorbierte Menge	2070,0 mg Neuronal
Davon im Gehirn (98 g Gewicht) gefunden .	24,5 mg
Auf 100 g Gehirnsubstanz berechnet . . .	25,0 mg
Auf 100 g des übrigen funktionellen Gewebe, von 16 800 g (minus Gehirn), Blut inbegriffen .	12,4 mg Neuronal

Aus den obigen Zahlen ergeben sich folgende Verhältnisse: Prozentuales Verhältnis des Gehirns zum funktionierenden Gewebe 0,58 %. Verhältnis des prozentualen Neuronalgehaltes von 100 g Gehirn zum prozentualen Neuronalgehalt von 100 g funktionierenden Gewebes 1,2 % zu 0,59 %.

Es fanden sich demnach in 100 g Gehirn etwa zweimal mehr Neuronal als in 100 g des übrigen funktionierenden Gewebes. Von der gesamten resorbierten Neuronalmenge finden sich 1,1 % im Gehirn.

II. Bromuraltiere.

1. Hund. Gewicht 5,7 kg. Vorversuch 27. VI. 1914.

11,50 Uhr a. m. 0,25 g Bromural pro kg Gewicht, total 1,425 g Bromural. Nach etwa $1^1/_2$ Stunden schläft das Tier ein, der Schlaf ist ruhig und fest und dauert etwa 5 Stunden. 2—3 Stunden nach dem Erwachen ist das Tier noch nicht ganz munter.

1. Hund. Gewicht 6,08 kg. Definitiver Versuch 3. VII. 1914.

8,15 Uhr a. m. 0,25 g Bromural pro kg Gewicht, total 1,52 g. Die Bewegungsstörungen stellen sich schon nach 10—15 Minuten ein; es dauert jedoch wieder $1^1/_2$ Stunden, bis das Tier einschläft, dann aber ist der Schlaf ruhig und tief.

10,15 Uhr a. m. entblutet.

Resultat der Analyse.

Gewicht des Hundes		6,08 kg
Gewicht der Haut	925 g	
Gewicht der Knochen	720 g	
Gewicht des Magendarm- und Blaseninhaltes .	150 g	1,795 kg
Verbleibt als für die Rechnung in Betracht kommendes funktionelles Gewebe		4,285 kg

Verabreichte Bromuralmenge	1520,0 mg
Unresorbiert im Magendarm gefunden . . .	525,0 mg
Gesamte resorbierte Bromuralmenge	995,0 mg
Davon gefunden im Gehirn (65 g Gewicht) . .	26,1 mg Bromural
Auf 100 g Gehirnsubstanz berechnet	40,5 mg
In 100 ccm Blut gefunden	118,0 mg
Auf 100 g des funktionellen Gewebes von 4285 g (minus Gehirn), Blut inbegriffen entfallen . .	20,6 mg

Aus den obigen Zahlen ergeben sich folgende Verhältnisse: Prozentuales Verhältnis des Gehirns zum funktionierenden Gewebe 1,51%. Verhältnis der prozentualen Bromuralmenge von 100 g Gehirn zum prozentualen Bromuralgehalt von 100 g funktionierendem Gewebe 4,07 : 2,07%.

Es fanden sich demnach in 100 g Gehirn etwa zweimal mehr Bromural als in 100 g des übrigen funktionierenden Gewebes (Blut inbegriffen). Von dem gesamten resorbierten Bromural finden sich 2,6% im Gehirn.

2. Hund. Gewicht 12,7 kg. Vorversuch 3. VII. 1914.
9,45 Uhr a. m. 0,25 g Bromural pro kg Gewicht, total = 3,18 g.
9,45 Uhr a. m. schläft das Tier ein, doch noch nicht fest,
10,15 Uhr a. m. fester Schlaf, dieser dauert ununterbrochen etwa 7 Stunden an.

2. Hund. Gewicht 11,875 kg. Definitiver Versuch 8. VII. 1914.
8,30 Uhr a. m. 0,25 g Bromural pro kg Gewicht, total = 2,97 g.
9,15 Uhr a. m. eingeschlafen, ruhiger, fester Schlaf.
10,30 Uhr a. m. entblutet.

Resultat der Analyse.

Gewicht des Hundes		11,875 kg
Gewicht der Haut	2,10 kg	
Gewicht der Knochen	1,20 kg	
Gewicht des Magen- und Blaseninhaltes . .	0,40 kg	3,700 kg
Verbleibt als für die Rechnung in Betracht kommendes funktionelles Gewebe		8,175 kg

Verabreichte Bromuralmenge	2970,0 mg	
Unresorbiert im Magendarm gefunden .	605,0 mg	
Gesamte resorbierte Bromuralmenge . .	2365,0 mg	
Davon gefunden im Gehirn (78 g Gewicht)	25,5 mg	(Ätherauszug)
Auf 100 g Gehirnsubstanz berechnet . .	32,6 mg	
Gefunden in 100 ccm Blut	30,0 mg	
Auf 100 g des übrigen funktionierenden Protoplasmas von 8175 g (minus Gehirn), Blut inbegriffen entfallen	28,0 mg	

Aus den obigen Zahlen ergeben sich folgende Verhältnisse: Prozentuales Verhältnis des Gehirns zum funktionierenden Körpergewebe 0,95 %. Verhältnis des prozentualen Bromuralgehaltes von 100 g Gehirn zum prozentualen Bromuralgehalt von 100 g funktionierendem Gewebe 1,38 : 1,18 %.

Es fanden sich demnach in 100 g Gehirn 1,17 mal mehr Bromural als in 100 g funktionierendem Gewebe (Blut inbegriffen). Von dem gesamten resorbierten Bromural finden sich 1,1 % im Gehirn.

3. Hund. Gewicht 11,0 kg. 9. X. 1914.
9,00 Uhr a. m. 0,25 g Bromural pro kg Gewicht, total = 2,750 g.
11,05 Uhr a. m. durch Entbluten getötet.

Resultat der Analyse.

Gewicht des Hundes		11,00 kg
Gewicht der Haut	1,450 kg	
Gewicht der Knochen	1,100 kg	
Gewicht des Magen- und Blaseninhaltes	250 g	2,80 kg
Verbleibt als für die Rechnung in Betracht kommendes funktionelles Gewebe		8,20 kg

Verabreichte Bromuralmenge	2750,0 mg	
Unresorbiert im Magendarm gefunden	605,0 mg	
Gesamte resorbierte Menge	2145,0 mg	Bromural
Davon im Gehirn (82 g Gewicht) gefunden	31,5 mg	
Auf 100 g Gehirnsubstanz berechnet	38,4 mg	
In 100 ccm Blut gefunden	41,0 mg	
Auf 100 g der übrigen funktionellen Gewebe von 8200 g (minus Gehirn), Blut inbegriffen	25,7 mg	

Aus obigen Zahlen ergeben sich folgende Verhältnisse: Prozentuales Verhältnis des Gehirns zum funktionierenden Gewebe 1,0 %. Verhältnis des prozentualen Bromuralgehaltes von 100 g Gehirnsubstanz zum prozentualen Gehalt von 100 g des übrigen funktionierenden Gewebe 1,77 : 1,19 %.

Es fanden sich demnach in 100 g Gehirn etwa 1,5 mal mehr Bromural als in 109 g funktionierendem Gewebe (Blut inbegriffen). Von dem gesamten resorbierten Bromural fanden sich im Gehirn 1,4 %.

III. Adalintiere.

1. Hund. Gewicht 12,7 kg. Vorversuch 9. VII. 1914.
9,25 Uhr a. m. 0,25 g Adalin pro kg Gewicht, total = 3,18 g.
10,00 Uhr a. m. leichter Schlaf, der sich zusehends vertieft, er dauert bis 7 Uhr abends.

1. Hund. Gewicht 12,21 kg. Definitiver Versuch 14. VII. 1914.

8,30 Uhr a. m. 0,25 g Adalin pro kg Gewicht, total = 3,05 kg.

Das Tier bleibt von Anfang an ruhig liegen und ist nach etwa 1 Stunde fest eingeschlafen.

10,30 Uhr a. m. entblutet.

Resultat der Analyse.

Gewicht des Hundes		12,21 kg
Gewicht der Haut	1,950 kg	
Gewicht der Knochen	1,420 kg	
Gewicht des Magen- und Blaseninhaltes	0,350 kg	3,72 kg
Verbleibt als für die Rechnung in Betracht kommendes funktionelles Gewebe		8,48 kg

Verabreichte Adalinmenge	3050,0 mg	
Unresorbiert im Magendarm gefunden	670,0 mg	
Gesamte resorbierte Menge	2380,0 mg	Adalin
Davon im Gehirn (74 g Gewicht) gefunden	35,5 mg	
Auf 100 g Gehirnsubstanz berechnet	48,0 mg	
In 100 ccm Blut gefunden	120,0 mg	
Auf 100 g der übrigen funktionierenden Gewebe von 8480 g (minus Gehirn), Blut inbegriffen, entfallen somit	27,5 mg	

Aus den obigen Zahlen ergeben sich folgende Verhältnisse: Prozentuales Verhältnis des Gehirns zum funktionierenden Körpergewebe 0,87 %. Verhältnis des prozentualen Adalingehaltes von 100 g Gehirnsubstanz zum prozentualen Adalingehalt von 100 g funktionierendem Gewebe 2,61 : 1,45 %.

Es fanden sich demnach in 100 g Gehirn etwa 1,8 mal mehr Adalin als in 100 g funktionierendem Gewebe (Blut inbegriffen). Von dem gesamten resorbierten Adalin fanden sich im Gehirn 1,4 %.

2. Hund. Gewicht 15,3 kg. 16. X. 1914.

9,00 Uhr a. m. 0,25 g Adalin pro kg Gewicht, total = 3,825 g.

11,00 Uhr a. m. entblutet.

Resultat der Analyse.

Gewicht des Hundes		15,30 kg
Gewicht der Haut	2850,0 g	
Gewicht der Knochen	1100,0 g	
Gewicht des Magen- und Blaseninhaltes	200,0 g	4,150 kg
Verbleibt als für die Rechnung in Betracht kommendes funktionierendes Gewebe		11,150 kg

Verabreichte Adalinmenge	3825,0 mg
Unresorbiert im Magendarm gefunden	1542,0 mg
Gesamte resorbierte Adalinmenge	2283,0 mg
Davon gefunden im Gehirn (50 g Gewicht)	24,9 mg
Auf 100 g Gehirnsubstanz berechnet	49,8 mg
In 100 ccm Blut gefunden	125,0 mg
Auf 100 g der übrigen funktionellen Gewebe von 11150 g (minus Gehirn), Blut inbegriffen, entfallen somit . .	20,4 mg

Aus obigen Zahlen ergeben sich folgende Verhältnisse: Prozentuales Verhältnis des Gehirns zum funktionierenden Gewebe 0,45%. Verhältnis des prozentualen Adalingehaltes von 100 g Gehirn zum prozentualen Adalingehalt von 100 g funktionierendem Gewebe 2,08 zu 0,81%.

Es fanden sich somit in 100 g Gehirn etwa 2,5 mal mehr Adalin als in 100 g funktionierendem Gewebe (Blut inbegriffen). Von dem gesamten resorbierten Adalin fanden sich 1,1% im Gehirn.

3. Hund. Gewicht 21,7 kg. 12. X. 1914.
2,15 Uhr p. m. 0,25 g Adalin pro kg Gewicht, total 5,425 g.
4,15 Uhr p. m. entblutet.

Resultat der Analyse.

Gewicht des Hundes		21,70 kg
Gewicht der Haut	2700 g	
Gewicht der Knochen	1310 g	
Gewicht des Magen- und Blaseninhaltes . . .	190 g	4,20 kg
Verbleibt als für die Rechnung in Betracht kommendes funktionelles Gewebe		17,50 kg

Verabreichte Adalinmenge.	5420,0 mg	
Unresorbiert im Magendarm gefunden	711,0 mg	
Gesamte resorbierte Menge	4709,0 mg	
Davon gefunden im Gehirn (96 g Gewicht) . .	38,5 mg	Adalin
Auf 100 g Hirnsubstanz berechnet.	40,1 mg	
In 100 ccm Blut gefunden	115,0 mg	
Auf 100 g der übrigen funktionellen Gewebe von 17500 g (minus Gehirn), Blut inbegriffen, entfallen somit	26,8 mg	Adalin.

Aus obigen Zahlen ergeben sich folgende Verhältnisse: Prozentuales Verhältnis des Gehirns zum funktionierenden Gewebe 0,55%. Verhältnis des prozentualen Adalingehaltes von 100 g Gehirn zum prozentualen Adalingehalt von 100 g funktionierendem Gewebe 0,89 zu 0,56%.

Es fanden sich demnach in 100 g Gehirn etwa 1,6mal mehr Adalin als in 100 g funktionierendem Gewebe (Blut inbegriffen). Von der gesamten resorbierten Adalinmenge fanden sich im Gehirn 0,8 %.

Die erhaltenen Analysenzahlen berechtigen zu interessanten Erörterungen. Berücksichtigt man die gesamte resorbierte (nicht etwa die verabreichte) Menge der einzelnen Hypnotika in ihrer Beziehung zum Gehalt des Gehirns an denselben, so ergibt sich eine ziemliche Konstanz der Verhältnisse.

Bei Neuronal beträgt der prozentuale Gehalt des Gehirns:

2,0 1,3 1,1 Mittel 1,4 %

Bei Bromural beträgt der prozentuale Gehalt des Gehirns:

2,6 1,1 1,4 Mittel 1,7 %

Bei Adalin beträgt der prozentuale Gehalt des Gehirns:

1,4 1,1 0,8 Mittel 1,1 %

1,4 %

Die Schwankungen in dem jeweiligen Gehalt erklären sich einfach aus den verschiedenen absoluten Hirngewichten. Bei den verschiedenen Hunderassen wechselt ja das Verhältnis vom Gehirn zum übrigen Körpergewicht recht beträchtlich. Ich stelle deshalb im folgenden den Anteil, welchen das Gehirn von dem funktionierenden Protoplasma ausmacht, zusammen, und zwar in genau der korrespondierenden Reihenfolge wie bei den obigen Zahlen.

Neuronaltiere:	1,02	0,8	0,58	Mittel 0,8 %
Bromuraltiere:	1,51	0,95	1,0	Mittel 1,1 %
Adalintiere:	0,87	0,45	0,55	Mittel 0,6 %

Ein vergleichender Blick auf die beiden Zusammenstellungen zeigt sofort, daß tatsächlich dem größeren Prozentsatz an Gehirnmasse auch die größere prozentuale Menge an dem jeweiligen Hypnotikum entspricht; der relative Gehalt im Gehirn ist somit überall fast genau der gleiche.

Interessant ist auch das Stärkeverhältnis in der Wirkung unter den drei Hypnotika. Um annähernd dieselbe Schlaftiefe und -dauer zu erzielen, mußte ich vom Neuronal je 0,1 g pro kg Körpergewicht verabreichen, vom Bromural und Adalin dagegen je 0,25 g. Bei dieser Dosierung schienen aber die Bromuraltiere etwas weniger tief zu schlafen als die beiden anderen Gruppen, vielleicht war die Menge von 0,25 g pro kg doch etwas zu gering. Dieses klinische Verhältnis kommt auch wieder annähernd zum Ausdruck in Mengen, in denen die betreffenden Hypnotika im Gehirn gefunden wurden.

Es wurden von Neuronal gefunden: 23[1]) mg auf 100 g Hirnsubstanz.
Es wurden von Bromural gefunden: 38 mg auf 100 g Hirnsubstanz.
Es wurden von Adalin gefunden: 45 mg auf 100 g Hirnsubstanz.

Kehren wir nun zu unserer eingangs gestellten Frage zurück, ob eine spezifische Anziehungskraft des Gehirns für die Hypnotika der Fettreihe bestehe, so können wir diese Frage nicht glatt bejahen. Man hat sich doch wohl auf Grund der Lipoidtheorie stets vorgestellt, daß von dem resorbierten Anteil eines Hypnotikums ein beträchtlicher Prozentsatz im Gehirn festgehalten und zur Wirkung gebracht werde. Unsere genauen analytischen Untersuchungen zeigen, daß dem nicht so ist. Von den gesamten resorbierten Mengen der drei Medikamente finden sich im Moment der größten Schlaftiefe nur 1,4% im Gehirn wieder, die übrigen 98,6% sind in den allgemeinen Körpergeweben und im Blut verteilt. Berücksichtigt man ferner, daß das Gewicht des Gehirns bei Hunden im Durchschnitt 0,9% des Körpergewichtes ausmacht, so kann man doch nicht wohl von einer besonderen Akkumulation des Medikaments im Gehirn reden. Dagegen ist zuzugeben, daß das Gehirn von allen Geweben des Körpers die relativ weitaus größten Mengen des Medikamentes an sich zieht. Es entfallen auf 100 g Gehirn im Mittel fast zweimal soviel (genau 1,8mal) der betreffenden Hypnotika als auf 100 g des gesamten übrigen Protoplasmas, Blut inbegriffen.

In dieser relativen Hinsicht bleibt somit die bisherige Auffassung konform der Lipoidtheorie bestehen; korrigiert muß also nur werden die Anschauung über die absolute Quantität des Hypnotikums, die vom Gehirn absorbiert wird und die hinreicht, um den Schlaf herbeizuführen. Wäre die absolute Anziehungskraft des Gehirns größer, so brauchten wir nicht diesen Luxus zu treiben und beinahe hundertfach mehr zu geben, als für die Hypnose laut der Gehirnanlyse an sich nötig wäre. Neben dem Gehirn kommt eigentlich nur noch die Leber als Adsorptionsorgan in Betracht, wie aus meinen früheren Mitteilungen hervorgeht. Die absolut größte Menge der Schlafmittel findet sich im Blut, ähnlich wie bei den Mg-Narkosen. Der prinzipielle Unterschied besteht aber darin, daß die Mg-Ionen nicht in die Gehirnzellen eintreten, während die Körper der Fettreihe dies tun.

Zusammenfassung.

Das Gehirn besitzt von allen Körpergeweben die relativ größte Adsorptionsfähigkeit für die Hypnotika der Fettreihe; dagegen sind

1) Hierbei sind auch die früheren Neuronalversuche miteingerechnet.

die absoluten Mengen, welche vom Gehirn aufgenommen werden und welche die Narkose bedingen, sehr gering. Sie betragen im Mittel nur 1,4% der resorbierten Menge des betreffenden Schlafmittels. Bei der Einwirkung auf das Gehirn findet keine Zerstörung der Substanzen statt. Die Menge der in verschiedenen Gehirnen gefundenen Hypnotika geht parallel deren Hirngewicht; auf 100 g Hirn berechnet, sind die Zahlen ziemlich konstant. Von dem schwächer wirkenden Hypnotikum, das in größerer Menge gegeben werden muß, um die gleiche Schlaftiefe zu erzielen, findet sich ein entsprechend größerer Anteil im Gehirn.

V.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Wien.

Untersuchungen über den Tetanus.

Von

A. Fröhlich und **H. H. Meyer.**

(Mit 6 Figuren.)

Die Theorie der Tetanusvergiftung, wie sie auf experimenteller Grundlage von Hans H. Meyer und Ramson (1) aufgestellt worden ist, hat eine Reihe von Einwänden erfahren, die hier zunächst kurz besprochen und erledigt werden mögen. Daran schließen wir den Bericht über eine Reihe ergänzender Versuche, die wir zur weiteren Aufklärung der Tetanusstarre ausgeführt haben.

Nach der Theorie wird die Muskelstarre bedingt durch die Einwirkung des Tetanusgiftes auf das den betroffenen Muskeln entsprechende Rückenmarkssegment, zu welchem das Gift zentripetal, und zwar nicht auf dem Wege der Blutbahn, sondern dem der Nerven gelangt. Eines der zu dieser Auffassung führenden Argumente war die Auffindung des Giftes im Nervenstamm der in der Peripherie durch subkutane oder intramuskuläre Giftinjektion vergifteten Extremität; ein Befund, der früher schon von Bruschettini (2) erhoben, von Hans H. Meyer und Ramson, sowie von Marie und Morax (3) bestätigt worden ist. Die Beweiskraft dieses Arguments ist von Leo Zupnik (4) in Zweifel gezogen worden mit der Begründung, daß das Gift sich von der Injektionsstelle überall hin verbreite, vom Bindegewebe der Nerven sowohl wie der Fascien und sonstigen Teile festgehalten werde, und daß mithin aus jenem Befunde auf einen spezifischen zentripetalen Transport in den Nerven zum Rückenmarke gar nicht geschlossen werden könne.

Daran ist das eine richtig, daß der Nachweis des Giftes im Nerven samt seinen Lymphgefäßen und bindegewebigen Teilen allein allerdings nichts über die spezifische Beziehung des Giftes zur Nervensubstanz selbst und über den zentripetalen Transport zu den gift-

empfindlichen Zentren aussagt. Das ist schon von Meyer und Ramson (S. 384, Vers. 12) a. a. O. betont und zur Evidenz durch Fletcher (5) gezeigt worden und muß insbesondere von neuem hervorgehoben werden auch gegenüber den Folgerungen, die Marie und Morax a. a. O. aus ihren Versuchen gezogen haben. Marie und Morax fanden bei einem Pferde, das nach intramuskulärer Injektion einer sehr großen Dosis Tetanustoxin verendet war, Tetanusgift nicht nur in verschiedenen motorischen Spinalnerven, sondern auch in rein sensiblen Nerven, im N. vagus und im sympathischen Grenzstrang, und schlossen daraus, daß alle Arten von Nerven, motorische, sensible und vegetative, in gleicher Weise das Gift aufsaugen. Das war insofern ein Trugschluß, als die von den Neuronen des Vagus und des Sympathikus bedingten Funktionen durch die Tetanusvergiftung gar nicht alteriert werden, und auch die sensiblen, peripheren Nervenapparate bei der Vergiftung ganz unbeteiligt bleiben, die Aufsaugung des Giftes durch diese Nerven also nur eine scheinbare ist, in den Lymphbahnen und -scheiden, nicht aber dem Neuron selbst stattfindet[1]) und physiologisch ganz gleichgültig bleibt. Dies geht unzweideutig aus Fletchers Kontrollversuch hervor, der hier in seinen wesentlichen Teilen wiedergegeben sei.

Einer Katze wurde am 28. VII. 6 Uhr p. m. rechts in die VII. hintere Lumbalnervenwurzel Tetanustoxin (430 + ms p. g.) injiziert.

Am 29. VII. 8 Uhr p. m. typischer Tetanus dolorosus ausschließlich der rechten Glutäalseite (ganz ohne motorischen Tetanus). Tier getötet, Blutserum und Nerven auf Gehalt an Tetanustoxin untersucht durch Impfen von Mäusen mit dem Serum und Emulsionen, die aus den in Kochsalzlösung zerriebenen Nerventeilen hergestellt waren. Die Resultate sind in folgender Tabelle wiedergegeben.

	Mäusegewicht in g	Impfstoff in g	30	31	1	2	3	4
a	8	Serum 0,5	Impfung	0	=	≡	†	
b	26	r. N. ischiadic. 0,035	»	=	†			
c	23	r. Spin.-Gangl. 4, 5, 6 lumbal, I. sakral 0,034.	»	0	—	=	†	
d	23	r. hint. W. 5 lumbal 0,012 . .	»	0	=	†		
e	25	l. N. ischiad. 0,035	»	0	0	0	0	0
f	22	l. Spin.-G. 4, 5, 6 lumbal, I. sakral 0,036.	»	0	=	†		
g	23	l. hint. W. 5 lumbal 0,01 . .	»	0	—	=	≡	=

(— schwächere, = stärkere Vergiftung, † Tod.)

1) M. und R. S. 393.

Aus den Ergebnissen geht hervor, daß das Gift nicht nur in den nicht injizierten Nervenwurzeln und Ganglien der rechten (Injektions)-Seite, sondern auch in denen der linken Seite des Tieres gefunden wurde, nämlich in der 5. linken hinteren Lumbalwurzel und in den linken Spinalganglien, 4., 5., 6. lumbal und I.-sakral. Trotzdem war bei den Tieren auf der linken Seite keine Spur von Tetanus dolorosus aufgetreten, ein strenger Beweis, daß das Gift hier nicht in die Nerven selbst, sondern nur in ihre Adnexe, Lymphbahn und Bindegewebsscheiden eingedrungen war.

In diesem Verhalten erblicken wir eine weitere Stütze für die seinerzeit auf ganz andere Art begründete Ansicht, daß die toxikologisch in Betracht kommende Wanderung des Giftes im motorischen Nerven sich in der Nervensubstanz, im Achsenzylinder selbst, vollzieht.

Das gilt auch gegenüber den Versuchen und ihren Deutungen von Cyrus Field (Soc. f. exp. Biol. und Med. 1907).

Daß gewisse Substanzen, Farbstoffe und auch Toxine nach subkutaner Injektion, wie dieser Autor angibt, in den Lymphbahnen der Nerven zentripetal aufsteigen können, ist durchaus plausibel, schließt aber nicht aus, daß daneben der eigentlich wirksame, spezifische Gifttransport im Neuron selbst vor sich geht. Nichtsdestoweniger ist die Aufnahme des Giftes auch in die Nervenlymphbahnen, d. h. in den ganzen Nervenstrang, an die Vitalität des Nerven geknüpft; das folgt aus den früheren Versuchen von Marie und Morax, welche zeigten, daß in einem durchschnittenen Nerv nach intramuskulärer Vergiftung das Gift erst etwa nach 24 Stunden, und wenn mehrere Tage seit der Durchtrennung verstrichen sind, überhaupt nicht nachzuweisen ist, während es im intakten, lebenden Nerven schon nach 2 Stunden vorhanden sein kann. Auch haben dieselben Forscher gezeigt, daß das Gift in die Nerven nicht durch die Blut- und Lymphkapillaren des Stammes, sondern ausschließlich durch die Nervenendigungen aufgenommen wird.

Demgegenüber bedürfen die Einwände von Cernovodeanu und Henri (6) kaum einer Widerlegung; diese Forscher fanden bei Meerschweinchen, daß, wenn die sämtlichen Gefäße und Muskeln einer hinteren Extremität, unter Schonung der Nerven, abgeschnürt sind, die Injektion von Tetanusgift in dieser Extremität keine lokale Starre und überhaupt keine Vergiftung erzeugt, und schließen daraus, der Vergiftungsweg müsse über die Blut- und Lymphbahn führen. Daß aber in dem zirkulationslosen Glied das Gift sich gar nicht verbreiten und bewegen, also auch nicht oder sicher nicht schnell genug die Nervenendigungen und Nerven erreichen kann, um innerhalb der Lebensdauer von 40—50 Stunden

der operierten Tiere die Vergiftung zu erzeugen, ist selbstverständlich; ebenso daß die zirkulationslosen Nerven, ganz so wie durchschnittene, unfähig sind, das Gift aufzunehmen und zellulipetal weiterzubringen.

Weitere Einwände von Zupnik gegen die ausschließlich spinale, durch die Wanderung des Toxins im Nerven zu den Rückenmarkszentren bedingte Entstehung der Muskelstarre stützen sich namentlich auf zwei Versuchsreihen. Erstlich: die Injektion von Toxin in den N. tibialis posticus beim Hunde führte nicht zur lokalen Starre des betreffenden Beines, sondern zur Entstehung des Roseschen Tetanus descendens, der mit Trismus usw. beginnt. Das war aber gar nicht anders zu erwarten, da der N. tibialis posticus fast ausschließlich Hautnerv ist und gar nicht zu den spinal-motorischen Zentren der Beinmuskulatur führt; daß die in den ohnehin sehr schwachen Nerv bis zur prallen Schwellung eingetriebene Giftlösung durch die Lymph- und Blutbahnen des Nerven resorbiert wird und dann wie jede Tetanusvergiftung, bei der nicht motorische Muskelnerven an der Injektionsstelle betroffen werden, z. B. nach Injektion in den Hoden, ins Peritoneum, in die Venen usw., »absteigenden« Tetanus verursacht, ist seit den umfassenden Untersuchungen von Brunner (7) bekannt.

Injiziert man jedoch in den Nerv das Gift in kleinem Volum konzentriert, so daß Druck und Schwellung des Nerven möglichst vermieden werden, so bleibt wie bei der Impfung anderer rein sensibler Nerven die tetanische Wirkung ganz aus.

Versuch 1. Mai 1907.

Hund, Gewicht 13 000 g. Äthernarkose.

4,40 Uhr p. m. Am linken Hinterbein wird der N. tibialis posticus präpariert, durch faradische Reizung agnosziert und festgestellt, daß er keine motorischen Fasern enthält. Dann werden in zentripetaler Richtung — ohne den Nerven abzuschnüren — etwa 11 mg einer 10%igen Lösung von Tetanustoxin Knorr in 0,8%iger NaCl-Lösung (frisch bereitet am 7. V. 1907 a. m. $= > 110\,000 +$ ms) injiziert. Der Injektion folgten keinerlei Symptome von lokalem oder allgemeinem Tetanus.

Ebensowenig stichhaltig ist Zupniks zweite Versuchsreihe mit Injektion des Toxins und angeblicher Entstehung von Starre an enervierten Muskeln; daß solche Muskeln niemals tetanusstarr werden, ist von sämtlichen übrigen Forschern, zuletzt noch von Pochhammer (8), außer allen Zweifel gestellt worden. In Zupniks Versuchen wurde nach Giftinjektion am Unterschenkel das Sprunggelenk gestreckt und steif, d. h. der M. gastrocnemius gespannt, obschon der diesen Muskel versorgende N. ischiadicus vorher durchtrennt war:

scheinbar also Starre, Verkürzung des entnervten Muskels. Tatsächlich aber bestand die Tetanusverkürzung nicht hier, sondern in den noch innervierten Streckern des Oberschenkels und Knies, die wie gewöhnlich bei zureichender Menge des am Unterschenkel injizierten Giftes steif werden und das Knie strecken; dadurch aber wird passiv auch das Sprunggelenk gestreckt und steif und die Starre des Gastrocnemius vorgetäuscht. Durchtrennt man in solchem Fall die Sehne des Kniestreckers, so wird das Sprunggelenk sofort schlaff und normal beweglich; und es bleibt von vornherein schlaff, wenn vorher auch die Oberschenkelmuskeln entnervt worden sind.

Versuch 19. V. 1909.

Kaninchen, 2750 g, 10,00 Uhr a. m. Äthernarkose. Durchschneidung des linken Plexus lumbosacralis intraperitoneal + Durchschneidung des N. ischiadicus.

19. V. 6,00 Uhr p. m. Tier wohl. Injektion von Tetanustoxin Nr. VII längs der Tibia des linken Hinterbeines subkutan, 450 000 + ms, pro g Tier etwa 160 + ms.

21. V. Tier wohl. Linkes Bein gelähmt.

21. V. 5,00 Uhr p. m. Deutlicher Trismus, beginnender Tetanus. Linkes Bein ganz schlaff.

Versuch 4. V. 1907. 11,00 Uhr a. m.

Kaninchen, 1300 g. Durchschneidung der gesamten Streckmuskulatur des linken Kniegelenkes etwa 1 cm oberhalb desselben und Lospräparieren vom Femur, sodann Injektion von 0,3 ccm Toxin (13%ige Lösung vom 23. X. 1906) in den normal innervierten Gastrocnemius = etwa 160000 + ms.

5. V. 1907. 10,00 Uhr a. m. Starke Verkürzung des injizierten linken Gastrocnemius, jedoch keine Streckstarre des Beines.

Versuch 2. V. 1907.

Kaninchen, 1100 g. 12,00 Uhr mittags Durchschneidung des linken N. ischiadicus.

4. V. 1907. 11,00 Uhr a. m. Ablösung der gesamten Streckmuskulatur des linken Unterschenkels durch Abpräparieren am distalsten Femurabschnitte, sodann Injektion von 0,3 ccm Toxin (13%ig vom 25. X. 1906 = etwa 160000 + ms) in den linken Gastrocnemius.

5. V. 1907. Kein lokaler Tetanus. Der linke Gastrocnemius ganz weich, unverkürzt.

Zu den schon vorhandenen Beweisen, daß die Muskelstarre nicht von irgendeiner direkten Wirkung des Giftes auf den Muskel oder auf die Nervenendapparate in ihm, sondern ausschließlich von einer Rückenmarksvergiftung verursacht wird, haben wir nun noch einen weiteren hinzuzufügen: Impft man das Rückenmark von Kaninchen mit ausreichender, aber in kleinem Flüssigkeitsvolum konzentrierter Giftmenge, so erhält man nach der Inkubationszeit die

Starre der hinteren Extremitäten; trotzdem läßt sich dann weder in den Muskeln, noch auch im N. ischiadicus Gift nachweisen, sondern nur im Rückenmark und in der Cauda equina.

Versuch 14. III. 1910.

Kaninchen, 3600 g. Äthernarkose. Querdurchschneidung des Rückenmarks im Niveau des I. Lumbalsegmentes. Injektion von 20 mg einer 25 %igen Tetanustoxinlösung (grün [Römer] = 40 000 + ms) in das distale Rückenmarksstück.

15. III. Streckstöße in den Hinterbeinen. Kein allgemeiner Tetanus. Keine Starre.

16. III. 10,00 Uhr a. m. Sehr starker lokaler Tetanus im Hintertier mit kompletter Muskelstarre. Das Tier wird getötet.

1. Das periphere Rückenmarksstück,
2. die Cauda equina,
3. die beiden N. ischiadici,
4. ein M. gastrocnemius

werden dem Körper des Tieres entnommen, mit geringen Mengen Seesand und abgemessenen Quantitäten Ringerlösung verrieben. Sodann wird der Sand gelinde abzentrifugiert und die Emulsion Mäusen subkutan injiziert.

I. Rückenmark. 1,188 g Gewicht mit 3,2 ccm Ringerlösung verrieben, davon 0,6 ccm einer Maus von 18 g Gewicht injiziert.

16. III. Injektion.

18. III. Ø.

24. III. Lokaler Tetanus im injizierten Beine, besonders aber in der Flanke, wohin die injizierte Flüssigkeit gelangte.

II. Cauda equina. 0,366 g + 1 cmm Ringerlösung verrieben, gibt eine etwa 30 %ige Emulsion, davon werden 0,4 ccm einer Maus von 12 g injiziert.

16. III. 1,00 Uhr p. m. Injekton.

17. III. 3,00 Uhr p. m. Lokaler Tetanus.

18. III. Sehr schwerer Allgemeintetanus.

20. III. Exitus.

III. Die Nn. ischiadici. 0,624 g mit 1,7 ccm Ringerlösung verrieben, gibt eine etwa 36 %ige Emulsion. Davon werden 0,4 ccm einer Maus von 12 g Gewicht injiziert.

16. III. 1,00 Uhr p. m. Injektion.

Die Maus bleibt gesund.

IV. M. gastrocnemius. 0,663 g mit 1,8 ccm Ringerlösung verrieben, gibt eine etwa 32 %ige Emulsion. Davon werden 0,35 ccm einer Maus von 12 g injiziert.

16. III. 1,00 Uhr p. m. Injektion.

Die Maus bleibt gesund.

Versuch 2. III. 1910.

Kätzchen 1000 g. 4,00 Uhr p. m. Querdurchschneidung des Rückenmarkes im Niveau des XIII. Thorakalsegmentes, sodann Injektion von 20 mg 25 %iger Giftlösung (Toxin grün [Römer] in den distalen Rückenmarksteil = 40 000 + ms).

3. V. 10,00 Uhr a. m. Reflexsteigerung. Das Tier schreit beim Anfassen. Sonst Befund Ø.

4. III. Kein Trismus. Kein Allgemeintetanus. In beiden Hinterbeinen lokaler Tetanus. Die Muskulatur zeigt starke Verkürzung, setzt passiven Beugungsversuchen starken Widerstand entgegen. Die Verkürzung persistiert auch in tiefer Chloroformnarkose. Das Tier wird mit Chloroform zu Tode narkotisiert. Sodann werden dem Körper entnommen:

I. Der distale Teil des durchtrennten Rückenmarkes vom I. Lumbalsegment bis zum Caudalmark.

II. Von der Cauda equina die rechten und linken VI. und VII. Lumbalwurzeln, sowie die I. Sakralwurzel, und zwar sowohl vordere als auch hintere Wurzeln.

III. Der Ischiadikus einer Seite. Er wird in zwei Teile geschnitten
a) zentraler Teil,
b) distaler Teil.

IV. Der M. gastrocnemius.

Alle fünf Proben werden mit etwas Quarzsand verrieben, dazu gemessene Mengen 0,85 %iger NaCl-Lösung zugesetzt. Der Sand wird gelinde abzentrifugiert, die Emulsion abgesaugt und subkutan Mäusen injiziert.

I. Rückenmark. 0,822 g mit 2,5 ccm einer 0,85 %igen NaCl-Lösung verrieben, gibt eine etwa 33 %ige Emulsion, davon werden am
4. III. 1,00 Uhr p. m. 0,5 ccm einer Maus von 19 g injiziert.
5. III. Ø
6. III. 11,00 Uhr a. m. deutlicher lokaler Tetanus.
7. III. 10,00 Uhr a. m. moribund, bald darauf Exitus.

II. Cauda equina. 0,294 g mit 1,1 ccm einer 0,85 %igen NaCl-Lösung verrieben, gibt eine etwa 30 %ige Emulsion, davon werden am
4. III. 1,00 Uhr p. m. 0,5 ccm einer Maus von 16 g injiziert.
5. III. Ø
6. III. Ø
7. III. Andeutung von lokalem Tetanus.
8. III. Lokaler Tetanus.
9. III. Lokaler Tetanus.

III. Zentraler Teil des N. ischiadicus. 0,307 g mit 1,1 ccm einer 0,85 %igen NaCl-Lösung verrieben gibt eine etwa 30 %ige Emulsion.
4. III. 1,00 Uhr p. m. werden 0,5 ccm einer Maus von 17,5 g injiziert.
5. III. Ø
6. III. Ø
7. III. Ø
8. III. Ø
9. III. Ø

IV. Peripherer Teil des N. ischiadicus. 0,168 g mit 1,0 ccm einer 0,85 %igen NaCl-Lösung verrieben, gibt eine etwa 16 %ige Emulsion, davon am

4. III. 1,00 Uhr p. m. 0,45 ccm einer Maus von 16 g injiziert.
5. III. Ø
6. III. Ø
7. III. Ø
8. III. Ø
9. III. Ø

V. M. gastrocnemius. 0,33 g mit 1,2 ccm einer 0,85 %igen NaCl-Lösung verrieben, gibt eine etwa 35 %ige Emulsion, davon am

4. III. 1,00 Uhr p. m. 0,5 ccm einer Maus von 14,5 g injiziert.
5. III. Ø
6. III. Ø
7. III. Ø
8. III. Ø
9. III. Ø

Hierin liegt auch zugleich die Widerlegung einer neuerdings von Pochhammer aufgestellten Hypothese über die Entstehung der Tetanusstarre.

Nach Pochhammers Vorstellung ist die Muskelstarre Resultat eines »Kurzschlusses« zwischen sensiblem und motorischem Nerv, indem das Tetanusgift die lipoide Isolierschicht der Nerven undicht mache; zur Begründung dieser ganz ernsthaft vorgetragenen Hypothese wird die Starre benutzt, die durch Ätherinjektion in die Muskulatur entsteht und auf der lipoidlösenden markscheidenlockernden und daher »kurzschließenden« Fähigkeit des Äthers beruhen soll. Die Äthermuskelstarre hat aber mit den Nerven gar nichts zu tun, sie tritt ein auch an entnervten Muskeln, wie der folgende zum Überfluß gemachte Versuch zeigt:

Versuch 22. VI. 1909.

Kaninchen. Äthernarkose. Laparotomie. Transperitoneale Durchschneidung des linken Plexus lumbosacralis, sodann Durchschneidung des linken N. ischiadicus. Die Wunde heilt per primam. Das linke Bein ist völlig gelähmt und ganz schlaff.

26. VI. Das linke völlig gelähmte Bein ist für faradische Ströme sowohl von Nerven als auch vom Muskel aus total unerregbar. Rechts bestehen normale Erregbarkeitsverhältnisse. In die Muskulatur des linken gelähmten Beines werden 8 ccm Äther injiziert, und zwar in drei Teilen in den M. gastrocnemius, in den M. quadriceps und in die Beuger des Oberschenkels.

Unmittelbar auf die Injektion erfolgt Streckung und Starre des Beines unter Auftreibung seiner Muskulatur.

Die Giftinokulation direkt ins Rückenmark hat uns noch eine Reihe weiterer Beobachtungen ermöglicht, durch die zum Teil ältere Tatsachen bestätigt, zum Teil neue festgestellt werden konnten.

Versuch 13. VI. 1907.

Kätzchen. Äthernarkose. Intradurale Durchschneidung sämtlicher hinterer Rückenmarkswurzeln auf beiden Seiten vom XIII. Thorakalsegment nach abwärts. Dazu noch Durchschneidung des alleruntersten Rückenmarksstückes an der Grenze zwischen Sakral- und Caudalmark. Naht der Dura mater. Naht der Muskeln. Hautnaht.

15. VI. Wohlbefinden.

18. VI. Das Tier ist wohl, jedoch etwas schwächer, zeigt keine Spur von spontanen oder Reflexbewegungen in den Hinterbeinen.

18. VI. 7,00 Uhr p. m. (5 Tage post operat.). Rückenmark und Nn. ischiadici erweisen sich durch die Haut hindurch als mit starken faradischen Strömen erregbar. Injektion von etwa 10 mg einer 30 $^0/_0$igen Tetanustoxinlösung (Paltauf = etwa 27000 + ms) in das bloßgelegte Lumbal- und Sakralmark. Wunde neuerlich verschlossen.

19. VI. 9,15 Uhr a. m. Erscheinungen eines leichten Reflextetanus. Das Tier fährt auf Berührung zusammen. Die reflektorischen Bewegungen der Vorderbeine bestehen zumeist in tonischer Beugung in Schulter- und Ellbogengelenk, daneben tritt zeitweilig auch Streckung in den genannten Gelenken auf. Auch die Hinterbeine werden mit den beschriebenen Reflexerscheinungen synchron in Tätigkeit versetzt, und zwar werden sie im Hüft-, Knie- und im Tibiotarsalgelenke leicht gestreckt. Auch diese Streckbewegungen haben nicht den Charakter rascher Stöße, sondern sind mehr tonische, prolongierte Kontraktionen. Lokale Verkürzung ist in den Hinterbeinen höchstens angedeutet, nicht deutlich ausgeprägt.

10,00—10,40 Uhr a. m. Das Bild verändert sich rasch in folgender Weise: Die Reflexentladungen des Rückenmarkes werden immer stärker. An Stelle der oben erwähnten Beuge-Reflexbewegungen der Vorderbeine erscheinen weiterhin ausschließlich Streckbewegungen. Dazu gesellt sich Opisthotonus, der bis dahin nicht bestanden hatte, und Kieferklemme. Die beschriebenen Bewegungen der Hinterbeine zeigen weder an Charakter noch an Intensität Veränderungen und erfolgen sychron mit den Bewegungen der Vorderbeine.

Die Streckstöße treten mehr anfallsweise auf, in den Zwischenpausen zwischen den Anfällen beobachtet man gelegentlich koordinierte Bewegungen der vorderen (nicht aber der hinteren) Beine im Charakter von Laufbewegungen, wobei gelegentlich das Maul spontan und frei geöffnet wird. Im Masseter besteht sicherlich keine Dauerkontraktur.

10,40 Uhr a. m. wird das Rückenmark zwischen XII. und XIII. Thorakalsegment durchschnitten. Von diesem Augenblicke an bis zum Tode des Tieres ist der scheinbare Reflextetanus des Tieres völlig geschwunden. Eine eventuelle Shockwirkung kann mit Sicherheit ausgeschlossen werden, denn schon 1—2 Minuten nach der — infolge der bestehenden Analgesie schmerzlosen — Rückenmarksdurchtrennung können sämtliche normalen Reflexe (von Ohrmuschel, Schnurrhaaren, sowie der Beugereflex der Vorderbeine von den Zehen) beliebig oft ausgelöst werden.

Es bestand demnach durchaus keine Reflexdepression. Das Vordertier ist völlig weich, kein Krampf, keine Steifigkeit der Vorderbeine, keine Kieferklemme, kein Opisthotonus. Durch sensible Reize aller Art ist ein Reflexspasmus im Vordertiere nicht auszulösen. Hie und da schreit das Tier.

Dagegen bestehen bis zu dem 11,30 Uhr a. m. erfolgenden Tode des Versuchstieres die früher beschriebenen Bewegungen der Hinterbeine fort, und zwar ungeschwächt, eher noch in erhöhter Frequenz und Stärke. Sie stehen nicht in erkennbarer Abhängigkeit von äußeren sensiblen Reizen. Das Tier liegt ruhig da, alle äußeren sensiblen Reize sind durch die Degeneration der hinteren Wurzeln und die Rückenmarksdurchschneidung abgeschnitten.

11,30 Uhr a. m. Exitus unter Erstickungserscheinungen. Das Herz schlägt noch eine Zeitlang fort: solange das Herz schlägt, dauern auch noch die Bewegungen der Hinterbeine an.

Nach dem eingetretenen Tode werden die Nervi ischiadici durchschnitten. Beide M. gastrocnemii erweisen sich als stark verkürzt, so daß die Beine in den Tibiotarsalgelenken auch bei gebeugten Knien nicht einmal bis zu einem rechten Winkel gebeugt werden können. Besonders bemerkenswert scheint, daß die um 9,15 Uhr nur sehr gering ausgeprägte lokale Verkürzung der M. gastrocnemii in den $2^1/_4$ Stunden bis zum Tode — und zwar vielleicht bedingt durch die unaufhörliche Inanspruchnahme der Muskulatur bei den Streckstößen — sich sehr bedeutend verstärkt hatte.

Warum sich im Anschlusse an die intraspinale Toxininjektion kein Tetanus dolorosus erkennbar ausgebildet hatte, ist nicht klar. Möglicherweise war die injizierte Giftdosis zu gering gewählt worden.

Versuch 30. I. 1908.

4—5 Monate alter männlicher Dackel von 6 kg. Morphin-Äthernarkose. Eröffnung des Wirbelkanals vom letzten Brustwirbel bis zur Cauda equina. Alle hinteren Wurzeln und das Rückenmark im Bereiche der Cauda equina durchtrennt. Dura- und Muskelnaht. Jodoformgazedrain. Hautwunde mit Klammern geschlossen.

31. I. Hund wohlauf, zutraulich. Hintertier völlig insensibel und reflexlos. Harnblase nur durch Ausdrücken entleert.

1. II. Entfernung des Jodoformgazestreifens. Hund munter, frißt mit Appetit.

5. II. Hund lebhaft, Appetit gut, spontane Defäkation. Hautwunde gut granulierend, kein Fieber.

20. II. Gewicht 6400 g. Hund frisch und lustig, spielt. Appetit gut.

24. II. Zustand derselbe. Klopfen seitlich auf den Hinterkopf (seitlich und vorn von der Protuberantia occip.) veranlaßt typische Kratzbewegungen des Hinterbeines der gleichen Seite. Von der Peripherie des Hintertieres ist noch immer kein Reflex auszulösen.

2. III. Status idem. Schallreize, allgemeine Erschütterung, aber auch psychische Erregung veranlassen Bewegungen der Hinterbeine.

10. III. 12,00 Uhr. Äthernarkose. Freilegung eines Stückes des oberen Dorsalmarkes; Injektion von 0,05 ccm einer 20%igen Tetanustoxinlösung (= etwa 100000 + ms). Wunde geschlossen.

2,30 Uhr. Völlig erwacht, Verhalten wie bisher.

4,00 Uhr. Plötzliche Beißbewegungen nach Stellen des Hinterkörpers, beginnender Tetanus dolorosus.

6,15 Uhr. Subkutane Antitoxininjektion. Die Beißbewegungen wiederholen sich bis zum Abend.

11. III. vorm. Zustand normal wie früher, nur das rechte Hinterbein etwas steif.

13. III. Status idem. Spontane Bewegungen der Hinterbeine. Klopfreflex wie oben. Gewicht 5700 g.

7. V. 11,30 Uhr. Aseptische Freilegung des Rückenmarkes im operierten Bezirke, Injektion von 150 mg einer 20%igen Tetanustoxinlösung ins Mark. Nach der Operation das Tier ruhig.

4,30 Uhr, d. i. etwa $4^1/_2$ Stunden nach der Injektion, manifester Tetanus dolorosus. Anfallsweise treten heftigste Schmerzparoxysmen mit Schreien auf, das Tier fährt mit dem Maul blitzartig nach hinten, beißt in die Beine oder vorgehaltenen Stock. Keine Lähmung, keine Contraktur; in den hinteren Extremitäten ab und zu kurze stoßende Bewegungen.

5,30 Uhr. Äthernarkose. Querdurchtrennung des Rückenmarks dicht unterhalb des Abganges des XIII. Thorakalnerven, noch im Gebiete der sensorisch-enervierten Teile.

6,00 Uhr. Das Tier ist erwacht, fährt nicht mehr mit dem Kopf beißend oder schnappend nach hinten, hört auf Zuruf, trinkt gierig Wasser.

Bald darauf wieder Schmerzäußerungen, und es zeigt sich noch in der linken Flanke genau im Hautgebiete des XIII. Thoracalis eine außerordentlich hyperalgetische Zone. Sonst nirgends Hyperalgesie. Kein Trismus, keine Steifigkeit, jedoch Unfähigkeit sich aufzurichten — eine Parese, die dem Ausbruche der reflektorischen Streckkrämpfe immer vorausgeht.

10,00 Uhr, d. i. 10 Stunden nach der Injektion, allgemeiner Tetanus. Tod in der Nacht.

Autopsie: Hintere Wurzeln des Rückenmarkes beiderseits vom XIII. Thorakalnerven, einschließlich nach abwärts, vollständig entfernt. Rückenmark zwischen XIII. Thorakal- und I. Lumbalsegment, direkt unterhalb des Abganges des XII. Thorakalnerven, vollstängig durchtrennt.

In diesen Versuchen sind drei Beobachtungen besonders bemerkenswert.

1. Katzenversuch vom 13. VI. 1907. Die allgemeine, den ganzen Kopfmark- und Rückenmarkbereich umfassende Reflexsteigerung durch örtlich begrenzte Vergiftung eines Rückenmarksegmentes, und augenblickliches Schwinden der Reflexsteigerung im ganzen Vordertier nach Durchtrennung des Rückenmarkes oberhalb der vergifteten Zone. Dies ist eine sehr sinnfällige Bestätigung der schon früher mitgeteilten Versuche, die ein Analogon darstellen jener am zirkulationslosen Frosch- oder Krötenrückenmark mit örtlicher Strychninvergiftung von Houghton und Muirhead (9),

sowie neuerdings von Baglioni (10) gemachten Beobachtungen. — Innerhalb der hier vergifteten, diese Reflexsteigerung zeigenden Rückenmarkszone waren die afferenten Nerven zentralwärts degeneriert (6 Tage nach Durchtrennung aller sensiblen Wurzeln); es müssen mithin andere als die von der Peripherie eintretenden rezeptorischen Neurone der Sitz der tetanischen, sich auf das ganze Rückenmark ausbreitenden Reflexänderung sein, also etwa die selbständigen Schaltneurone der Hinterhörner.

Das gleiche war schon früher in Versuchen mit degenerierten, vom Hirn absteigenden und von der Peripherie aufsteigenden Fasern sowohl bei der Strychninvergiftung wie bei der Tetanusvergiftung von uns festgestellt worden. Wir geben einige entscheidende Versuche hier wieder.

Versuch 17. X. 1907.

Einem Hunde von 5200 g Gewicht wird in Morphium-Äthernarkose das Rückenmark freipräpariert, die Dura sagittal gespalten und die hinteren Wurzeln bis herauf zur Mitte der Brustwirbelsäule durchtrennt, darauf das Rückenmark zwischen VII. und VIII. Brustwirbel quer durchschnitten. Mäßige Blutung. Jodoformgazestreifen, Muskel- und Hautnaht. Dauer der Operation 10—11,45 Uhr.

19. X. Verbandwechsel.

20. X. Entfernung der Gazestreifen. Die Wunde heilt. Die Harnblase wird regelmäßig durch Druck entleert. Defäkation spontan. Schwanz und hintere Extremitäten ganz reflexlos.

28. X. Das Tier hat an Gewicht abgenommen (4350 g), ist aber munter und frißt gut. In den hinteren Extremitäten spontane unkoordinierte und auch koordinierte Bewegungen, Adduktion und Streckung der Beine. Erschütterung des Rückenmarkes durch starkes Klopfen auf den Rücken löst gelegentlich Stoß- und Streckbewegungen aus; reflektorisch sind im Hinterbein irgendwelche Bewegungen nicht hervorzurufen. Dem Tier wird 4,53 Uhr 0,0018 g Strychnin. nitric. subkutan am Rücken injiziert.

5,23 Uhr vorn gesteigerte Reflexerregbarkeit, hinten an den hinteren Extremitäten heftige Bewegungen, Tret-, Lauf- und Strampelbewegungen.

5,45 Uhr vorn gesteigerte Reflexe wie vorher, hinten aber heftiger tetanischer Streckkrampf beider Beine, der nach etwa einer Minute Dauer in Tret- und Schleuderbewegungen übergeht, um in kurzen Intervallen wiederzukehren.

5,53 Uhr Äthernarkose; die Reflexkrämpfe hinten ganz aufgehoben, vorn noch geringe Reflexsteigerung.

6,30 Uhr. Tier wieder nahezu normal wie vor der Strychninvergiftung.

Am 6. XI. wird in den freipräparierten rechten Nervus ischiadicus 0,2 ccm 20 %iges Tetanustoxin (entspricht etwa 100 + ms pro g) injiziert. Wunde geschlossen.

7. XI. Die spontanen Bewegungen der hinteren Extremitäten wie früher, in dem geimpften operierten Bein vielleicht etwas häufiger.

9. XI. Allgemeiner Tetanus leichten Grades: Opisthotonus, Masseterenkrampf, so daß das Maul nur wenig geöffnet werden kann. Vordere Extremitäten gestreckt, nur zeitweise erschlaffend. Hintere Extremitäten in beständiger Bewegung, heftige Stoßbewegungen, wechselnd mit kurzen Streckkrämpfen beider Beine. Der Zustand hält so noch am 10. XI. an. Am nächsten Morgen tot gefunden, brettbart.

Versuch 21. V. 1907.

Kätzchen, etwa 2 Monate alt. Äthernarkose. Durchschneidung sämtlicher hinterer Rückenmarkswurzeln auf beiden Seiten vom II. Lumbalsegmente nach abwärts bis zum letzten Sakralsegmente einschließlich.

Wundheilung per primam.

31. V. 1,00 Uhr p. m. Querdurchschneidung des Rückenmarkes im Niveau des II. Lumbalsegmentes. In die Substanz des distalen Rückenstückes hinein werden etwa 20 mg einer 30 % igen Lösung von Tetanustoxin (Paltauf) = etwa 54000 + ms injiziert. Dann wird die Wunde geschlossen und der Schwanz des Tieres an der Schwanzwurzel amputiert, um sensible Reize, die aus Hautgebieten oder tieferen Gewebspartien, welche von Coccygealnerven sensibel innerviert werden, auszuschalten.

1. VI. 9,00 Uhr a. m. Etwa 20 Stunden nach der Toxininjektion zeigen sich folgende Erscheinungen: Bei völligem Wohlbefinden (das Kätzchen schnurrt, trinkt Milch usw.) vollführen die Hinterbeine in unregelmäßigen Intervallen (3—30 Sekunden) zuckende Bewegungen. Diese setzen sich zusammen aus energischen Kontraktionen von ganz kurzer Dauer, welche den M. vastus cruris und die Hüftgelenksabduktoren betreffen, so daß die Unterschenkel gegen die Oberschenkel gestreckt und gleichzeitig letztere seitwärts geschleudert werden.

10,00 Uhr a. m. Injektion von 1 ccm Tetanusantitoxin subkutan am Vordertiere und 1 ccm Tetanusantitoxin subkutan in das gelähmte Hintertier. Es besteht lokaler Tetanus der Hinterbeine, die Gastrocnemii sind deutlich verkürzt, die Zehen plantarwärts flektiert.

2. VI. Der lokale Tetanus ist viel stärker ausgeprägt, besonders ist die Beugung im Tibiotarsalgelenk sehr eingeschränkt. Die Strecker des Hüftgelenkes scheinen nicht verkürzt zu sein. Der jaktatorische Tetanus hat an Stärke abgenommen.

3. VI. Der lokale Tetanus ist noch stärker, der jaktatorische noch geringer geworden.

6,00 Uhr p. m. Das Tier ist moribund. Es wird erstickt. Während der Asphyxie noch einige Schleuderbewegungen der Hinterbeine.

Nach eingetretenem Tode werden die Ischiadici durchschnitten. Die Verkürzung der Gastrocnemii und der Zehenbeuger bleibt bestehen.

Versuch 6. VI. 1907.

Junges Kätzchen. 11,00 Uhr a. m. Durchschneidung aller hinteren Rückenmarkswurzeln auf beiden Seiten vom II. Lumbalsegmente nach abwärts bis zum letzten Sakralsegmente einschließlich und Durchschneidung des Filum terminale des Rückenmarkes.

Wundheilung per primam.

10. VI. 12,00 Uhr a. m. Injektion von etwa 50 mg einer 30 % igen Lösung von Tetanustoxin (Paltauf = etwa 135000 + ms) in den Stamm des linken Ischiadikus.

11. VI. 10,00 Uhr a. m. (also nach 22 Stunden) Andeutung von lokalem Tetanus mit Muskelverkürzung (Gastrocnemii).

12. VI. 12,00 Uhr mittags. Das injizierte Bein stark extendiert, steif. Typischer lokaler Tetanus. Die Hautwunde am Rücken durch Entfernung von drei Klammern geöffnet und durch die Muskel hindurch direkt in das Rückenmark etwa 20 mg einer 30 % igen Lösung von Tetanusgift (Paltauf etwa 54000 + ms) injiziert.

3,00 Uhr p. m. Einmal anscheinend ein Anfall von Tetanus dolorosus. Das Tier fuhr sich nach dem Perineum, als empfände es daselbst heftiges Jucken. Die Haut am linken Oberschenkel, dicht an der Hüfte, anscheinend hypersensibel.

6,00 Uhr p. m. Es wurde einige Male beobachtet, wie das Tier nach seinem rechten Oberschenkel fuhr und daselbst in die Haare biß. Es lag dabei auf der linken Seite. Das Tier ist unruhig, liegt aber torpide mit geschlossenen Augen, scheint zu leiden. Ab und zu Streckstöße vornehmlich im linken Hinterbeine. Abends Exitus.

In all diesen Versuchen zeigt sich, daß die medullären Tetanussymptome ganz unabhängig von den afferenten Neuronen auftreten; denn diese letzteren waren vor und bei der Vergiftung bereits der Degeneration verfallen. Zu diesen Symptomen gehört außer der beschriebenen Reflexsteigerung auch

2. Der Tetanus dolorosus bzw. das motorische Äquivalent desselben, der Jaktationstetanus (vgl. Meyer und Ramson S. 388), und die Versuche liefern den Beweis, daß die in Betracht kommenden schmerzvermittelnden oder -erzeugenden Nervenapparate im Rückenmark, ebenso wie jene strychninempfindlichen Apparate für taktile Reflexe — eigenartige, selbständige, zwischen der Peripherie und den zum Gehirn aufsteigenden Bahnen eingeschaltete Neurone sein müssen.

3. Die Muskelverkürzung pflegt sich nach Ablauf der jeweils verschieden langen Inkubationszeit langsam, d. h. im Laufe von Stunden zu entwickeln und nach Durchtrennung der motorischen Nerven zu schwinden, falls sie nicht schon etwa 24 Stunden lang angedauert hat. In dem vorliegenden Falle des Versuches vom 13. bis 19. VI. 1907 steigerte sich bei dem Kätzchen die nur erst schwach angedeutete Kontraktur des Gastrocnemius, die wir 14 Stunden nach der Vergiftung bemerken konnten, nach der Rückenmarksdurchschneidung in weniger als einer Stunde unter unser beider Augen zu stärkster Verkürzung, und diese rasch eingetretene Verkürzung blieb nun auch bestehen nach der Durchschneidung des zugehörigen moto-

rischen Nerven sofort nach dem Tode des Tieres. Ob die nach der Rückenmarksdurchtrennung anhaltend heftige Muskelbewegung der hinteren Extremitäten jene fast plötzliche Verkürzung und jene schnelle Fixierung im Muskel bedingt oder begünstigt hat, können wir nicht sagen, zumal es uns nie mehr gelungen ist, einen ähnlich raschen Verlauf des Verkürzungsvorganges an Warmblütern hervorzurufen.

Verhältnismäßig rasch konnten wir aber diese Erscheinung an erwärmten Kaltblütern erzielen.

Auf Frösche wirkt das Tetanusgift in der Regel überhaupt nur ein, wenn die Tiere auf etwa 25° oder darüber erwärmt worden sind, und zwar nach den bisherigen Beobachtungen nur in der Erzeugung von Reflexübererregbarkeit ohne deutliche lokale oder allgemeine Dauerverkürzung der Muskeln (vgl. Meyer und Ramson, neuerdings ebenso von Zupnik angegeben).

An erwärmten Kröten entsteht nach Zupniks Versuchen dagegen auch Muskelkontraktur. Uns ist es nun gelungen, bei beiden Tierarten, sowohl Fröschen wie Kröten, die typische Muskelverkürzung, und zwar in vergleichsweise kurzer Vergiftungszeit, zu erzeugen durch Impfung des Rückenmarks mit Tetanusgift.

Versuch 17. VII. 1906.

Bufo variabilis im Warmbade bei etwa 30° C gehalten. Bloßlegung des Rückenmarkes in Äthernarkose. Injektion von etwa 2—3 mg Tetanustoxinlösung = etwa 2—3000 + ms in die Gegend des rechten spinalen Armzentrums.

18. VII. Es besteht erhöhte Reflextätigkeit. Auf jeden Reiz erfolgt Streckung der beiden Hinterbeine im Hüft- und Tibiotarsalgelenke, danach verstärkte Rückkehr zur Beugestellung im Hüft- und Tibiotarsalgelenke links. Das Kniegelenk bleibt beiderseits gestreckt. Das linke Vorderbein kehrt stets in starke Adduktion zurück.

18. VII. 5,30 Uhr abends. Die bis dahin bestandene Beugekontraktur links ist jetzt völlig verschwunden und durch reine Streckkontraktur ersetzt.

20. VII. abends. Das Tier lebt noch. Es besteht starke Kyphoskoliose nach links. Die Hinterbeine sind in extremer Streckstellung, starr. Das linke Vorderbein ist starr, das rechte schlaff. Die Muskelstarre bleibt nach Zerstörung des Rückenmarks bestehen (vgl. Fig. 1).

Versuch 18. VII. 1906.

Bufo variabilis bei etwa 30° C gehalten. Äthernarkose. Bloßlegung des Rückenmarkes. Injektion von 1 mg Toxinlösung (= etwa 1000 + ms) in die Gegend des rechten spinalen Armzentrums. 7,45 Uhr p. m. in den Wärmkasten rückversetzt.

19. VII. 8,30 Uhr a. m. Die Vorderbeine sind bereits steif gestreckt, Nacken ventralwärts gekrümmt. Die hinteren Extremitäten sind frei, willkürlich beweglich, weisen aber bereits stark gesteigerte Reflexe auf. Das

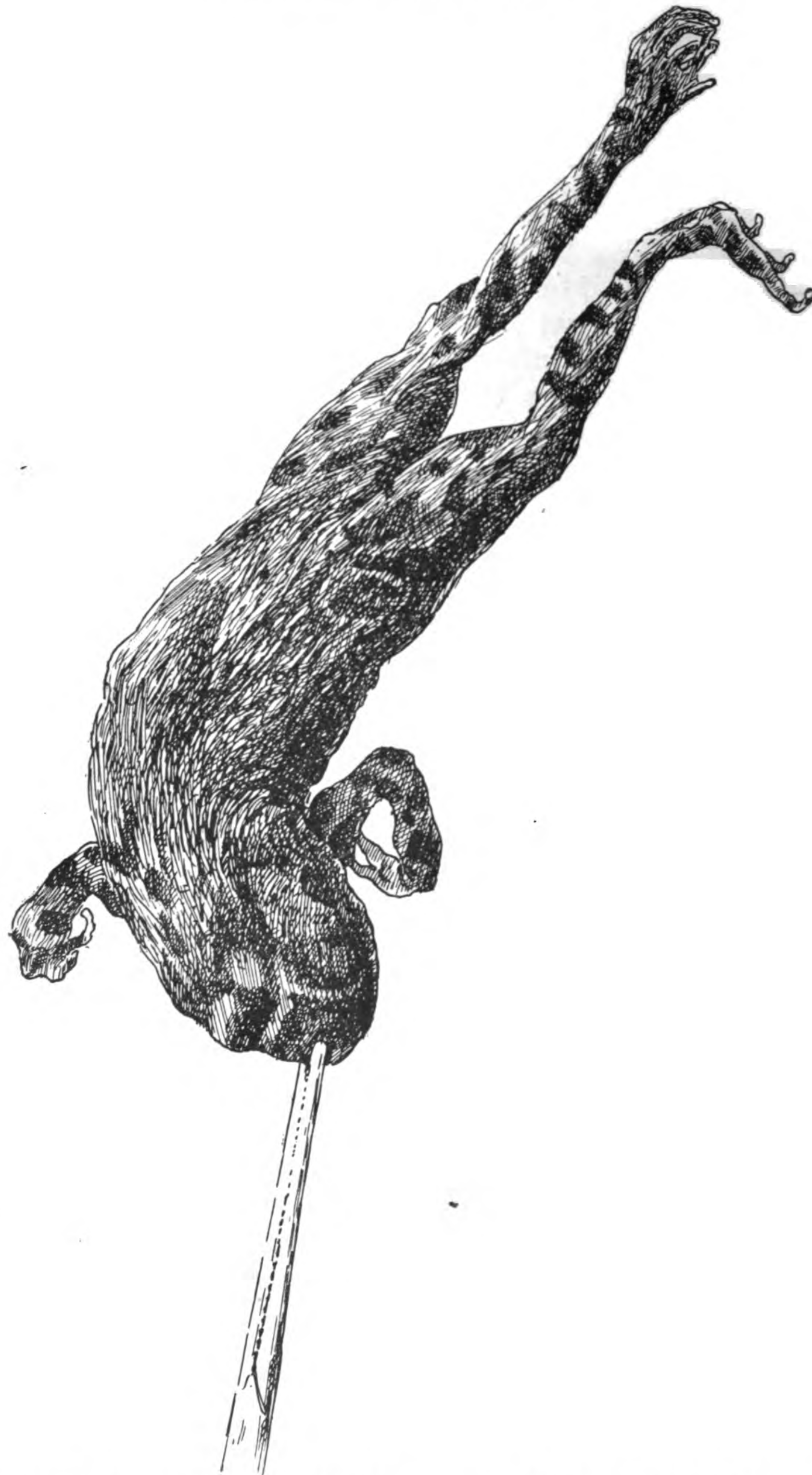


Fig. 1. Bufo variabilis. Unmittelbar nach dem Tode nach Ausbohrung des Rückenmarks am Kopfe emporgehalten.

Tier erträgt nicht die Rückenlage und bewegt seine Hinterbeine energisch und schnell.

7,00 Uhr abends (also nach 24 Stunden) starke, auch nach der am 20. VII. morgens erfolgten Abtrennung vom Körper bleibende Verkürzung der Hinterbeinstrecker.

Versuch 18. VII. 1906. Kröte, Bufo variabilis. 6,00 Uhr abends 1 mg Toxin (= etwa 1000 + ms) in die Gegend des spinalen rechten Armzentrums ins Rückenmark (wie bei dem vorhergehenden Versuche). 7,45 Uhr in den Wärmeschrank zurückgebracht.

20. VII. mittags. Die Wirbelsäule ist nach links skoliotisch verkrümmt. Zwischen Kopf und Kreuzbein besteht in der Wirbelsäule in ziemlich scharfem Knick ein Winkel von fast 90°. Das rechte Vorderbein ist proniert, gestreckt, adduziert. Das linke Vorderbein abduziert, die Hand volar flektiert. Das linke Hinterbein ist im Hüftgelenke stark gebeugt, im Knie gestreckt, das Sprunggelenk in stumpfem Winkel dorsal flektiert. Das rechte Hinterbein ist gestreckt.

Wird das Tier gereizt, so führt es folgende krampfhafte Bewegungen aus: Das linke Hinterbein wird in gestreckter Stellung so weit nach vorn geführt, daß es den Kopf berührt, dann im Hüftgelenke um 180° nach hinten gebracht, wobei es stets gestreckt bleibt. Das rechte Hinterbein bleibt stets gestreckt und ist gewissermaßen die Achse, um die infolge der unaufhörlichen oben beschriebenen Bewegungen des linken Hinterbeines das ganze Tier (von oben gesehen gegen die Bewegungsrichtung der Uhrzeiger) sich dreht.

In den Zwischenpausen zwischen den geschilderten Krampfbewegungen werden sowohl das rechte als auch das linke Hinterbein aktiv bewegt. Sie werden nach Beugung in Hüft- und Kniegelenk kräftig gestreckt, woraus eine Art von Schwimmbewegungen resultiert. In den Rumpf- und Bauchmuskeln besteht Kontraktur.

1. VII. Der Zustand ist im wesentlichen unverändert, jedoch hat die Steifigkeit zugenommen. Auch die Vorderbeine führen kreisende Bewegungen aus. Mitunter wird der Körper von Streckbewegungen blitzartig durchzuckt, dann kommt es wieder zu einem selbst minutenlang andauernden tonischen Streckkrampf. Dabei wird auch die Rumpf- und Flankenmuskulatur krampfhaft eingezogen, so daß das Tier ganz dünn erscheint. Allmählich läßt der Streckkrampf wieder nach, und es erscheinen unter skoliotischer Abknickung der Wirbelsäule in fast rechtem Winkel die früher beschriebenen Zwangsbewegungen wieder.

6,00 Uhr p. m. Das Rückenmark wird in seiner ganzen Länge entfernt. Die gesamte Beinmuskulatur (Ober- und Unterschenkel) ist und bleibt hochgradig verkürzt, die Beine stellen der passiven Beugung erheblichen Widerstand entgegen. Auch die Skoliose bleibt ungeachtet der totalen Zerstörung des Rückenmarkes unverändert bestehen (vgl. Fig. 2).

Die Kröte zeigte also folgende Erscheinungen:

1. Parese und Muskelverkürzung im rechten Vorderbeine — entsprechend der gewählten Injektionsstelle.
2. Steifigkeit im linken Vorderbeine.
3. Kontraktur der Rumpf- und Rückenmuskulatur links.

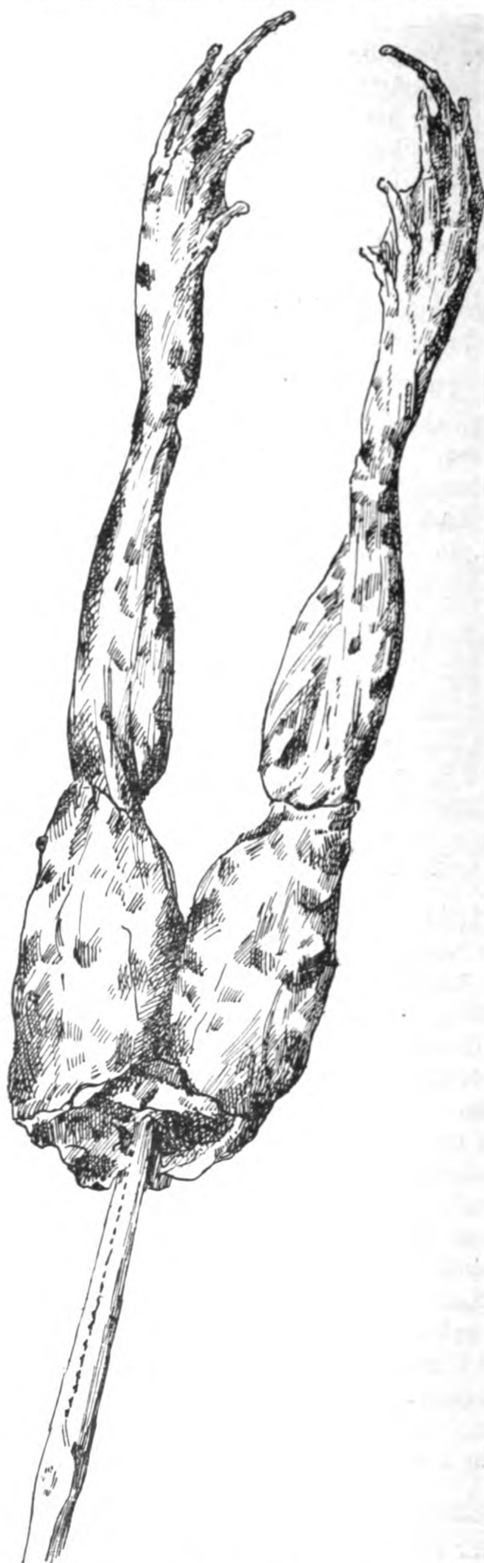


Fig. 3. Rana esculenta. Unmittelbar nach dem Tode die Beine vom Körper getrennt und emporgehalten.

Bei diesen Versuchen ist besonders bemerkenswert die gegenüber jeder anderen Vergiftungsart mehr oder weniger abgekürzte Inkubationszeit:

(Versuch vom 18. VII. 1906): 12 1/2 Stunden,
(Versuch vom 24. IX. 1906): 16 Stunden,
(Versuch vom 26. X. 1906): 21 Stunden.

Dies entspricht auch den an Warmblütern nach Rückenmarksimpfung früher wiederholt gemachten und in unserem letzten Kätzchenversuch und dem Versuche am Dackelhunde S. 64 von neuem bestätigten Beobachtungen und widerlegt ohne weiteres die gegenteiligen Angaben Zupniks.

Dann aber liefern die Versuche an den Fröschen einen weiteren Beweis, daß die für die Erzeugung der Muskelstarre in Betracht kommenden Vorrichtungen des Rückenmarkes von denen der Reflexe bzw. Reflexübererregbarkeit ganz geschieden sind und vom Tetanusgift gesondert betroffen werden; nach extraspinaler (subkutaner, intramuskulärer usw.) Applikation gelangt bei Fröschen das Gift überhaupt nur zu den Reflexapparaten, ohne die anderen je zu erreichen und zu beeinflussen; und nur nach intraspinaler Applikation werden auch diese betroffen, und nur dann werden die Muskeln starr.

Schließlich liefern diese Versuche damit auch den evidenten Beweis, daß die »Muskelstarre« nicht durch die Einwirkung des Giftes auf die Muskelsubstanz, wie es Zupnik annimmt, sondern lediglich durch Affektion des Rückenmarkes zustande kommt. Bei den Kröten tritt die Muskelverkürzung auf auch nach peripherer Injektion, sowohl subkutan wie intramuskulär (Zupnik), wie auch intraneural; doch dauert dann die Inkubationszeit viel länger an als bei der Rückenmarksimpfung.

Vgl. die Versuche auf S. 69 und 71.

Wie schon erwähnt, bedarf es beim Frosch in der Regel einer Temperatur von mindestens 25°, um den Tetanus sich entwickeln zu lassen. Nur Marie gibt an, den Tetanus auch bei Fröschen, die dauernd bei 13—18° gehalten wurden, beobachtet zu haben, allerdings mit einer verlängerten Inkubationszeit von 9—25 Tagen (Ann. Inst. Pasteur 1897 S. 591). Wir haben den letzteren Befund, jedoch mit einer vielleicht wesentlichen Modifikation, bestätigen können.

Versuch 14. III.—16. IV. 1910.

14. III. 1910. 12,00 Uhr mittags. Zwölf Eskulenten erhalten je etwa 10 mg einer 21 %igen Lösung von Tetanustoxin (grün) (= etwa 20000 + ms) subkutan längs des linken Gastrocnemius.

Bis zum 26. III. bleiben die Frösche im Wärmekasten bei einer Wassertemperatur von 26—30° C. Es zeigt sich in dieser Zeit keine Spur von Tetanus bei den injizierten Fröschen. Daher werden die Frösche vom 26. III. ab bei Zimmertemperatur, die etwa 16° C betrug, gehalten.

10. IV. 1910 wird ein Frosch tot gefunden. Zwei Frösche haben allgemeinen Reflextetanus. Ein Frosch hat beginnenden Tetanus. Die Frösche werden auch weiterhin bei Zimmertemperatur gehalten.

16. IV. Es lebt noch einer der drei Frösche, bei denen Tetanus ausgebrochen war. Er wird getötet, das Rückenmark ausgebohrt, die hinteren Extremitäten mit dem Kreuzbein vom Körper getrennt. Es bleibt starke Muskelverkürzung in den Gastrocnemii und in den Vastis cruris bestehen.

Von anderen Kaltblütern haben wir noch die Schildkröte untersucht, welche nach Metschnikoffs (11) Angaben gegen Tetanusgift ganz immun sein soll: das ist nach unseren Beobachtungen nicht der Fall.

Versuch 12. II. 1910.

Wasserschildkröte, einige Tage bei etwa 30° C vorgewärmt.

12. II. 11,00 Uhr a. m. Bloßlegung des Rückenmarkes und Injektion nach oben und nach unten in das Rückenmark von je 10 mg einer etwa 40%igen Lösung von Tetanustoxin (grün = etwa 32000 + ms) in 0,6%iger NaCl-Lösung.

11,30 Uhr in den Wärmekasten zurückversetzt. T = etwa 31°.

13. II. 11,00 Uhr a. m. Starke Reflexsteigerung, besonders in den hinteren Extremitäten. Diese werden nach Berührung sehr rasch in den Schild zurückgezogen.

8,00 Uhr p. m. Starke Steigerung der Reflexe.

14. II. 10,00 Uhr a. m. Das Tier bewegt sich rastlos (Tetanus agitatorius?). Starke Reflexsteigerung, besonders an den Hinterbeinen. Keine Starre.

1,00 Uhr p. m. Wenn man den Rückenschild beklopft, so werden beide Hinterbeine gestreckt.

15. II. 10,00 Uhr a. m. Der Zustand ist im wesentlichen unverändert. Beim Kriechen ist eine Parese der Hinterbeine bemerkbar. Sie werden nachgeschleppt, jedoch auch spontan bewegt. Reflexe sehr lebhaft. Auf Beklopfen des Rückenschildes leichte Streckbewegungen. Keine Muskelstarre.

17. II. Alle Erscheinungen fast geschwunden.

21. II. Starke Parese. Fast völlige Reflexlosigkeit. Während der ganzen Versuchsdauer wurde eine Temperatur von 31° C eingehalten.

Versuch 15. II. 1910.

Wasserschildkröte, einige Tage bei 31° C gehalten.

15. II. 1910. 12,00 Uhr mittags. Bloßlegung des Rückenmarkes. Injektion von 14 mg einer Tetanustoxinlösung (grün = etwa 45000 + ms) in das Rückenmark, etwa entsprechend der Region der spinalen Zentren der Hinterbeine. Rückversetzung in den Wärmekasten (31° C).

16. II. Nichts Besonderes zu bemerken. Beim Kriechen werden die Hinterbeine etwas nachgeschleift.

17. II. Alle Symptome fast völlig geschwunden.

21. II. Leichter Reflextetanus. Durch leichtes Beklopfen des Bauch- oder Rückenschildes können Reflexe an allen vier Beinen im Sinne einer leichten Streckung hervorgerufen werden. Die Beweglichkeit der Beine ist sowohl aktiv als auch passiv völlig frei. Keine lokale Muskelverkürzung.

24. II. Die leichte Reflexsteigerung besteht weiter.

25. II. a. m. Temperatur im Wärmekasten 33° C. Bei Beklopfen des Behälters fährt das Tier zusammen. Beide Vorderbeine werden dann nach vorne gestreckt. Dabei ist vorn die aktive und passive Beweglichkeit völlig frei. Keine Verkürzung, keine Starre der Muskulatur. Die Hinterbeine sind paretisch, werden aber noch etwas spontan bewegt und zeigen noch Reflexe.

26. II. Status idem. Temperatur im Behälter 34° C.

28. II. Der Zustand geht in allgemeine Parese über. Reflextätigkeit geringer. Keine Starre.

Versuch 21. II. 1910.

A. Wasserschildkröte, erhält subkutan $^1/_5$ mg Strychnin. nitr. Zeigt überhaupt keine Erscheinungen.

B. Wasserschildkröte, erhält subkutan 1 mg Strychnin. nitr. Nach 15 Minuten geringfügige Reflexsteigerung, die schon nach einer Stunde wieder gänzlich geschwunden ist.

C. Wasserschildkröte, erhält subkutan 5 mg Strychnin. nitr. Nach einer halben Stunde leichte geringfügige Reflexsteigerung, die nach einigen Stunden wieder ganz geschwunden ist. Sonst keinerlei Symptome. Das Tier erholt sich völlig.

D. Wasserschildkröte, erhält subkutan 100 mg Strychnin. nitric. Nach 4 Stunden ist das Tier tot. Während der ganzen Zeit waren nur Andeutungen von Reflexsteigerung aufgetreten. Keinerlei Spasmen. Keine Extensorenrigidität.

Nach diesen Beobachtungen sind die Wasserschildkröten gegen subkutane Strychninvergiftung ungemein widerstandsfähig und reagieren mit einer nur wenig gesteigerten Reflexerregbarkeit. Das Tetanusgift verursacht, wenn es den Tieren ins Rückenmark gebracht wird, ebenfalls eine wenn auch nur mäßige Reflexsteigerung, nicht aber die an den Amphibien und Warmblütern regelmäßig eintretende Muskelverkürzung. Nun scheinen die Schildkrötenmuskeln überhaupt nicht in starre Kontraktion übergehen zu können, wenigstens gelingt es auch durch Injektion von Coffein direkt in die Extremitätenmuskulatur nur eine erhöhte Neigung zur Kontraktion des injizierten Muskels, nicht aber eine maximale, oder schwer überwindliche Dauerkontraktur wie etwa am Frosch zu erzielen.

Rückblick, Ergänzung und Übersicht.

Die drei für die Tetanusvergiftung charakteristischen Erscheinungen sind:

1. Die Muskelstarre (Muskelverkürzung) mit Lähmung.
2. Die taktile Reflexüberexerregbarkeit.
3. Bei besonderer Art der Vergiftung der Tetanus dolorosus.

Um mit dem letzten, dem Tetanus dolorosus, zu beginnen, so stellt er ein ganz typisches und konstantes Phänomen dar, das durch Einwirkung des Tetanusgiftes auf bestimmte Neurone im Rückenmark hervorgerufen wird, die ausschließlich Schmerzempfindungen vermitteln; diese Neurone werden hochgradig übererregbar, so daß der allergeringste zentripetale Reiz einen äußerst heftigen Schmerzanfall auslöst. Aber selbst wenn alle von der Peripherie kommenden Reize durch Zerstörung und Degeneration der hinteren Wurzel des Rückenmarks unterdrückt sind, treten doch die Anfälle periodisch auf, indem allem Anscheine nach die inneren physiologischen Reize durch Summation zu jeweilig zureichenden Reizen werden und die heftigen, nach außen projizierten Schmerzen auslösen. Wir verweisen dieserhalb auf den folgenden Versuch von Fletcher (5), sowie auf den hier vorher auf S. 64 mitgeteilten Versuch (30. I. 1908), am Dackelhunde.

15. VII. 1903.

Einem $2^1/_2$ Monate alten Hunde von $5^1/_2$ kg werden rechterseits die V., VI. und VII. hintere Lumbalnervenwurzel freigelegt; in die VI. Wurzel Tetanustoxin (12 + ms pro g) injiziert, am 17. wird die Injektion wiederholt.

18. VII. Um 8,00 Uhr Beginn und rasche Entwicklung des typischen Tetanus dolorosus der rechten Glutäalregion, Hyperästhesie und Hyperalgesie mit scheinbar spontanen heftigen Schmerzanfällen in der betreffenden Zone.

11,15 Uhr a. m. Narkose. Die drei hinteren V., VI. und VII. Lumbalwurzeln werden zwischen Ganglion und Rückenmark durchtrennt.

12,00 Uhr. Nach dem Erwachen erneute spontane Anfälle von Tetanus dolorosus, obschon das Schmerzgebiet jetzt für äußere Reize unempfindlich ist.

12,50 Uhr p. m. Narkose. Rückenmark unter dem VII. Lumbalsegment durchtrennt, die hintere III., IV., V., VI. und VII. Lumbalwurzel und mit Ausnahme von zwei auch die entsprechenden vorderen Wurzeln durchtrennt.

2,00 Uhr p. m. Hintertier beiderseits gelähmt und unempfindlich, trotzdem treten die typischen dolorosen Anfälle in der gleichen Weise wie vorher auf, nur vielleicht etwas regelmäßiger, alle 3—4 Minuten; der Schmerz wird in die gleiche Glutäalzone wie anfangs projiziert. Keine Spur von motorischem Tetanus.

3,00 Uhr p. m. Durch Blausäureinjektion getötet.

Die Obduktion ergibt die Durchtrennung aller vorderen und hinteren Lumbalwurzeln vom III.—VII. einschließlich beiderseits mit Ausnahme der vorderen V. und VI. Wurzel rechts. Unterhalb der VII. ist das Mark durchschnitten. Keine Blutung, keine Druckerweichung, keine Verletzung der Dura außer dem Spalt an der Hinterseite.

Daß ähnliche Symptome durch entzündliche Reizung oder vielleicht auch mechanische Insulte der hinteren Wurzeln oder der Spinalganglien hervorgerufen werden können, ist bekannt; ob in diesen Fällen die Erregbarkeitssteigerung in den sensiblen Wurzeln oder Ganglien ihren Sitz hat oder vielleicht durch Fortleitung des Entzündungsreizes in den Schmerzneuronen des Rückenmarkes selbst, ist nicht untersucht. Willkürlich, d. h. regelmäßig aber läßt sich diese traumatische Hyperalgesie nicht erzeugen, nach Operationen an den hinteren Wurzeln oder am Rückenmark selbst tritt sie äußerst selten auf — nach unseren Beobachtungen vielleicht unter 100 Operationen einmal; nie jedoch nach einfacher Stichverletzung oder Injektion einer indifferenten Flüssigkeit in das Rückenmark. Dagegen tritt nach Injektion des Tetanusgiftes in die hinteren Wurzeln oder unmittelbar ins Rückenmark die Erscheinung am Warmblüter mit unfehlbarer Sicherheit ein, und zwar nach einer Inkubationsdauer von wenigen Stunden.

Der rein spezifische Charakter des Tetanus dolorosus ergibt sich übrigens auch aus dem Versuche am Dackelhunde vom 10. III. S. 64. Hier war 2 Stunden nach dem ersten Beginne des Tetanus dolorosus dem Tier Antitoxin injiziert worden und somit das Fortschreiten der Tetanusvergiftung aufgehalten und verhindert worden: infolgedessen konnte die bestehende, noch schwache Vergiftung überwunden werden, und im Laufe der Nacht war in der Tat der Tetanus dolorosus verschwunden. Die zweite, 2 Monate später vorgenommene reichliche Tetanustoxininjektion ins Rückenmark rief nach $4^1/_2$ Stunden typischen, und zwar gleich sehr heftigen Tetanus dolorosus hervor, an den sich nach weiteren 6 Stunden allgemeiner Reflextetanus anschloß.

Ist das Rückenmark oralwärts von der Injektionsstelle durchtrennt, so fehlen selbstverständlich die Schmerzäußerungen, dafür treten in den Hinterbeinen eigenartige Spontanzuckungen auf, die schon früher als spezifischer Jaktationstetanus beschrieben und besprochen worden sind. Sie fehlen auch nicht bei Tieren mit degenerierten Hinterwurzeln (vgl. unseren S. 64 angeführten Versuch am Dackelhund, sowie den Versuch am Kätzchen vom 21. V., S. 67).

Bei der Kröte haben wir nach Injektion des Giftes in das Rückenmark ebenfalls Symptome gesehen, die einem Analogon des Tetanus dolorosus zu entsprechen scheinen.

(Versuch vom 18. VII. 1906 S. 71.)

Außer mit dem Tetanusgift, läßt sich auch bei direkter Applikation auf das Rückenmark durch Strychnin ein ähnlicher Tetanus dolorosus — wenn auch schwächer und vorübergehend — erzeugen; dies ist schon von Lewandowsky[1] (12), gelegentlich beobachtet, neuerdings von Dusser de Barenne (13) genauer beschrieben, allerdings anders als von uns gedeutet worden.

Die zweite Erscheinung der Tetanusvergiftung ist die hochgradig bis zum tonischen Krampf aller Muskeln gesteigerte taktile Reflexerregbarkeit, die bis auf die hier fehlende Erregung der Vasokonstriktorenzentren ganz der Wirkung des Strychnins ähnelt. In ihrer Entwicklung und Ausbreitung jedoch zeigt sie einen wesentlichen Unterschied: nach lokalperipherer Vergiftung erstreckt sich die Übererregbarkeit zunächst oder auch dauernd nur auf einen dem vergifteten Gliede entsprechenden Rückenmarksteil, bleibt dann so lange also örtlich beschränkt. (Meyer und Ransom S. 403 ff.) Daß auch beim Tetanustoxin, wie es für Strychnin bewiesen worden ist (Cushny, Houghton und Muirhead, Baglioni, Dusser de Barenne), die rezeptorischen Teile des Reflexbogens übererregbar geworden sind, ist schon früher (ebenda S. 405), und durch unsere hier mitgeteilten Versuche am Warmblüter (Kätzchen 13. VI. S. 63), und nun auch an Kaltblütern erhärtet. (Vers. Esculenta B und D.)

Die in Betracht kommenden Teile des Reflexbogens können nicht Teilstücke sein der von der Peripherie oder vom Gehirn bezw. Kopf- und Halsmark kommenden, zu den motorischen Vorderhornzellen tretenden Achsenzylinderfortsätze; denn auch nach völliger Degeneration von diesen beiden, d. h. wochenlang nach gleichzeitiger Durchtrennung des Rückenmarkes und der in den aboralen Teil desselben tretenden sensiblen Wurzeln, erzeugt sowohl Strychnin wie auch Tetanusgift im Hintertier heftige, periodisch auftretende Krämpfe, die zuerst noch nicht alle Muskeln gleichzeitig erfassen und daher klonisch sind (Tret-, Schwimmbewegungen), nach kurzer Zeit aber sich zugleich auf alle Muskeln, Agonisten und Antagonisten, erstrecken und zum typischen tonischen Tetanus werden. Hierfür sei auf den S. 66 mitgeteilten Versuch verwiesen. (Hund Felix; Strychninver-

1) Z. f. klin. Med. 40, 1900; Magnini u. Ricco, Arch. di fisiol. VIII, 1910.

giftung 11 Tage nach der Operation; Erholung. Dann 21 Tage nach der Operation Tetanusgiftinjektion: Tetanus und Exitus).

Es müssen also selbständige, der experimentellen Degeneration nicht zugängliche Schaltneurone sein, die den wesentlichen Angriffspunkt des Giftes bilden.

Daß auch in den ventralen Teilen des Rückenmarkes gelegene nervöse Vorrichtungen an dem Zustandekommen der charakteristisch tonischen Krämpfe beteiligt sind, d. h. mit vergiftet sein müssen, um Tetanus hervorzurufen, hat neuerdings Dusser de Barenne gezeigt. Nach dem Wirkungstypus wäre dies übrigens zu erwarten gewesen: die Erleichterung des Erregungsüberganges von den afferenten Endbäumchen zu den motorischen Vorderhornzellen, wodurch die gleichmäßige Verteilung des Erregungsstromes auf alle motorischen Zellen, Agonisten und Antagonisten, ermöglicht würde, muß ja ihren Sitz in dem ventralen Teile des Rückenmarkes haben (vgl. Fig. 4).

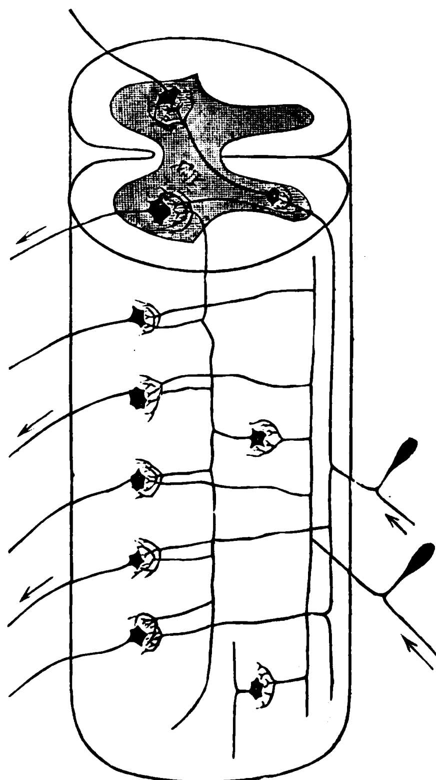


Fig. 4. Schema des Rückenmarks. Schwarz: rezeptorische Zellen, Schaltzellen und Bahnen. Schraffiert: motorische Zellen.

Nach Dusser treten bei rein dorsaler Vergiftung (Vergiftung der Schaltzellen allein in unserem Schema) nur erhöhte Reflexerregbarkeit, atypische, klonische Muskelzuckungen und sensorische Störungen ein: das ist verständlich, wenn angenommen wird, daß die rezeptorischen Schaltneurone leichter erregbar geworden sind und die Ausbreitung der Erregung in ihren eigenen Verbindungswegen erleichtert ist. Es bleiben aber die normalen Hemmungen der Nebenbahnenübergänge auf die motorischen Zellen bestehen. Werden nur die ventralen Teile vergiftet, so erfolgt nach Dusser gar kein sichtbares Symptom: die Erleichterung des normal begrenzten Erregungsüberganges von den afferenten Dendriten zu den motorischen Zellen macht sich nicht merklich geltend; sind aber beide Seiten vergiftet, sind also die

Erregungen überall ausgebreitet und können sie jetzt ungehemmt auf alle motorischen Zellen übergehen, so resultiert der tonische Tetanus.

Der Reflextetanus der Strychnin- und Tetanusvergiftung zeigt übrigens zwei miteinander keineswegs notwendig verbundene Phänomene: 1. hochgradig gesteigerte (erleichterte) und von einem Punkt der Erregung sich auf große Teile der Körpermuskulatur ausbreitende Reflexe bei minimalsten Erregungen, unter Erhaltung normaler Bewegungskoordination; 2. abnorme Koordination der Bewegungen, insofern jetzt, entgegen der sonst herrschenden Gesetzmäßigkeit, Agonisten und Antagonisten zugleich in Aktion versetzt werden. Sherrington hat dieses zweite Phänomen bekanntlich durch eine Umkehrung der Reflexe erklärt. Unseres Erachtens kann diese nicht leicht verständliche Vorstellung durch eine einfachere ersetzt werden: Zunächst entspricht es nur den Tatsachen, wenn man annimmt, daß die motorischen Zentren der Agonisten und der Antagonisten durch irgendwelche zwischen ihnen waltenden Vorrichtungen sich in der Regel automatisch gegenseitig hemmen; ebenso ist es eine Tatsache, daß die Erregung eines afferenten Neurons zunächst nur auf das ihm direkt zugeordnete motorische Neuron übergeht, daß sie aber auch zu zahlreichen anderen, entfernteren motorischen Neuronen, darunter auch den antagonistischen, und spurweise vielleicht überhaupt allen motorischen Neuronen, zufließt; auf diesen Nebenbahnen und Kollateralen findet sie so viel Widerstand, daß es dort zu keinem sichtbaren Effekt kommt, ausgenommen wenn die anfängliche Erregung ungewöhnlich stark war (willkürlicher Tetanus). Es genügt daher die Annahme, daß durch die Strychnin- oder Tetanusvergiftung die Widerstände der Nebenbahnen selbst und ihrer Übergangsteile zu den motorischen Zellen allgemein vermindert oder beseitigt werden: Der Erregungsstrom wird sich dann überall hin, auch zu den Antagonisten, gleichmäßig ergießen, und diese werden zugleich mit den Agonisten erregt werden; denn die zwischen ihnen spielenden Balancehemmungen müssen sich dann die Wage halten, d. h. sich aufheben.

Man kann demnach die gesamte Strychninwirkung unter das einfache Schema bringen, daß 1. die in den Hinterhörnern gelegenen rezeptorischen Zellen (Strangzellen, Schaltzellen) hochgradig übererregbar werden, und 2. die Widerstände in allen Kollateralen und Endbäumchen dieser Schaltneurone (dies wäre in den Vorderhörnern) vermindert oder beseitigt werden. Beides fällt unter

den gemeinsamen Begriff der Aufhebung aller bestehenden Hemmungen in den gesamten Schaltneuronen des Rückenmarkes.

Die dritte charakteristische Erscheinung der Tetanusvergiftung ist die Muskelverkürzung, die an Warmblütern sowohl wie an erwärmten Kröten und Fröschen, nicht aber an Schildkröten zu beobachten ist.

Diese Muskelkontraktur ist kein anhaltender tonischer Krampf oder aktiver Kontraktionszustand, sondern ein allmählich einsetzender und zunehmender Verkürzungszustand, d. h. also eine einfache Änderung der Länge des Muskels in seiner Ruhelage. Wird ein so verkürzter »starrer« Muskel nicht zentral oder peripher erregt, so hat er keinen Muskelton[1]) und verhält sich überhaupt wie ein ruhender Muskel; ist er noch nicht maximal verkürzt, so vollführt er innerhalb der ihm gebliebenen Länge auf Reizung normale Muskelzuckungen.

Wir (14) haben den dauernd verkürzten »tetanisch-starren« Wadenmuskel einer tetanusvergifteten Katze mit dem Edelmannschen Saitengalvanometer auf elektrische Stromschwankungen untersucht: die Galvanometersaite bleibt völlig ruhig und zeigt, daß in dem Muskel keine Aktionsströme nachweisbar sind. Wird der Muskel aber gewaltsam gedehnt, so läßt sich während der Dehnung ein schwirrender Muskelton vernehmen, und die Saite verrät durch ihre Schwingungen die entstandenen Aktionsströme. Noch deutlicher und stärker treten solche auf, wenn der Muskel zeitweilig in spontane sichtbare Zuckungen gerät, die sich seiner Dauerverkürzung aufsetzen.

Von einer starken und anhaltenden zentralmotorischen Erregung eines solchen Muskels kann um so weniger die Rede sein, als bei ihm in der Regel — uns scheint es sogar immer — seine zentralmotorische Innervation geschwächt oder gelähmt ist. Sowohl an Warm- wie an erwärmten Kaltblütern besteht das erste Symptom des

1) R. Link gibt an, beim Menschen über dem starren Muskel starken Muskelton gehört zu haben; das ist aber kein Widerspruch, denn es setzt sich auf die ruhende Verkürzung der reflektorische Tetanus auf (vgl. Brunners Beobachtung an Menschen). Unsere Beobachtung am starren, gewaltsam gedehnten Muskel an der Katze ergab starkes Schwirren (und dann natürlich auch Aktionsstrom). Von der zeitweiligen Kontraktur bei der Thomsenschen Krankheit schreibt M. Herz (Wiener kl. Wochenschrift 1900, S. 1178) »in dem athletischen, mächtig kontrahierten Muskel, in dem es dröhnen sollte, ist es totenstill, nur ein besonders geschultes Ohr hört wie aus weiter Ferne die leise Andeutung eines Muskelgeräuschs«.

lokalen Tetanus in einer Parese: Die Katze setzt das vergiftete Bein ungeschickt auf, die Strecker der Pfote versagen, und das Tier gleitet mit dem Fuß aus; gleiches sieht man mehr oder weniger bei Hunden, Kaninchen, Mäusen usf. und ebenso bei Kröten und Fröschen: fast immer ist die Parese vorhanden und sichtbar, wird aber bei zunehmender Verkürzung der Muskeln durch die eintretende Starre der Glieder leicht verdeckt. Diese stets vorhandene, die Starre begleitende Parese hat bereits Brunner a. a. O. in seinen Untersuchungen über den Kopftetanus im Facialisgebiet beobachtet und ausdrücklich hervorgehoben.

Daß die starren Muskeln tatsächlich paretisch, d. h. untätig sind, ergibt sich auch aus ihrer chemischen Analyse. Herr Professor Ishizaka aus Fukuoka hat an einer Reihe von Tieren Vergleichsanalysen der tetanischen und der korrespondierenden gesunden Muskeln ausgeführt. Die Resultate dieser Untersuchungen sind in den Tabellen S. 86 und 87 enthalten.

Es ist schon von A. Cramer (16) gezeigt worden, daß symmetrische Muskeln einen annähernd gleichen Glykogengehalt zu haben pflegen. Dies ist von Ishizaka von neuem untersucht und bestätigt worden. Es ist ferner eine alte, von Claude Bernard stammende, von Weiß, Chandelon und von Manché durch exakte Analysen bestätigte Beobachtung, daß ruhende, d. h. durch Nervendurchschneidung gelähmte Muskeln einen höheren Glykogengehalt zeigen als tätige Muskeln. Ishizakas Versuche ergaben nun stets in den tetanisch starren Muskeln einen erheblich höheren Glykogengehalt als in den symmetrischen normalen. Diese Befunde bestätigen somit die Annahme einer teilweisen Lähmung der tetanisch verkürzten Muskeln[1]).

Brunner hält diese Parese für eine periphere, namentlich weil er in den paretischen Muskeln des Facialisgebietes eine deutliche Herabsetzung der Erregbarkeit für den faradischen Strom fand, sowie Zeichen von Entartungsreaktion, und weil er nach direkter Impfung des Gehirns mit Tetanusgift nicht Lähmung, sondern nur toxischen Krampf im Facialisgebiet erzielte. Zwingend scheinen uns diese Gründe nicht. Es ist wohl möglich, daß bei rasch eintretender maximaler Verkürzungsstarre der Gesichtsmuskeln nach Hirnimpfung eine gleichzeitig bestehende Parese der willkürlichen Kontraktion verdeckt sein kann; und daß andererseits an bereits verkürzten Muskeln der Effekt faradischer Erregung geringer oder

1) Herr Ishizaka hat neben dem Glykogen auch den Gehalt an Wasser, Fett, ätherlöslicher Substanz und an Stickstoff in korrespondierenden Muskeln von Kaninchen, Hund und Katze bestimmt: es fand sich kein in Betracht kommender Unterschied zwischen gesunden und tetanisch kontrahierten Muskeln.

weniger deutlich als am normal langen Muskel ausfallen und so vielleicht eine periphere Herabsetzung seiner Erregbarkeit vortäuschen kann. Nach unseren Beobachtungen an den Extremitäten scheint uns der Sitz der Parese zentral zu sein.

Die Entstehung der Muskelverkürzung aufzuklären, ist uns nicht vollständig gelungen, nur einige Daten dazu haben wir eruieren können.

Zunächst ist es sicher, daß die Muskelverkürzung nicht etwa das Resultat anhaltender aktiver Muskelkontraktionen ist; denn ein Frosch kann tagelang im tetanischen Dauerkrampf liegen, ohne daß seine Muskeln in den Verkürzungsdauerzustand geraten: Sobald das Rückenmark zerstört oder die Nerven durchschnitten werden, werden seine Muskeln nicht nur schlaff, sondern zeigen auch ihre normale Länge der Ruhelage.

Versuch 20. XI. 1906.

Esculenta erhält am 20. XI. 1906 subkutan $^1/_2$ mg Strychnin. nitricum.

Vom 20.—28. XI. lag das Tier ununterbrochen auf einem Eisblock und in fortdauerndem Strecktetanus.

28. XI. Zerstörung des Rückenmarkes.

Keine Spur einer Muskelverkürzung! Dasselbe gilt bekanntlich von der Dauerkontraktion der Armmuskeln beim Umklammerungsreflex.

Es kann sich vielmehr nur um eine Störung des Zentralnervensystems handeln, durch welche die nach jeder Kontraktion normalerweise einsetzende Rückkehr zur vorherigen Länge schrittweise verhindert, gesperrt wird, oder aber durch welche der Tonus, d. h. die inaktive Spannung des Muskels allmählich zunimmt, so daß der Muskel kürzer und kürzer wird. Daß diese Sperrung oder diese Tonuszunahme vom Zentralnervensystem abhängt, zeigt ihr sofortiges Schwinden nach Durchtrennung der verbindenden motorischen Nerven; dagegen spricht auch nicht der Umstand, daß nach längerer Dauer des Zustandes die Verkürzung auch im abgetrennten Muskel bestehen bleibt; da dann bereits sekundäre anpassende Änderungen im Muskel eingetreten sein mögen, die der verkürzten Ruhelänge entsprechen.

Etwas ähnliches haben wir hervorrufen können durch längere Zeit dauernde Fixation einzelner Muskelgruppen in bestimmter Lage und passiver Verkürzung.

Auch für diese Fixationsverkürzung ist das Zentralnervensystem ebenso wie für die Tetanusverkürzung erforderlich; denn wenn die Muskeln vorher entnervt sind, so geraten sie durch Dauerfixation nicht in Verkürzung, sondern zeigen sich nach Entfernung des Verbandes völlig ungespannt und von normaler Länge.

Nummer des Versuches	Verwendeter Muskel	Gewicht g	Glykogengehalt g	Glykogen in %	Bemerkungen	Gewicht des rechten Gastrocnemius	Gewicht des linken Gastrocnemius	Gewichtsunterschied in g	Gewichtsunterschied in %
1	R. Gastrocnemius	35,0	0,1451	0,41	Die Katze wurde in Narkose enthirnt und sodann die Muskelstücke entnommen.	—	—	—	—
			0,1458	0,42					
	L. Gastrocnemius	30,0	0,1373	0,46					
			0,1451	0,48					
2	R. Gastrocnemius	19,4	0,0333	0,17	Desgl.	—	—	—	—
			0,0345	0,18					
	L. Gastrocnemius	17,5	0,0369	0,21					
			0,0358	0,20					
3	R. Gastrocnemius	19,3	0,0847	0,44	Die gesunde Katze wurde durch Verbluten getötet.	20,42	20,50	—0,08	—0,38
			0,0842	0,44					
	L. Gastrocnemius	19,7	0,0966	0,49					
			0,0964	0,49					
4	R. Gastrocnemius	21,7	0,0204	0,09	Katze, Gewicht 3000 g. 18. VI. 3,40 Uhr p. m. Injektion 0,7 ccm Tetanustoxin subkutan längs der linken Tibia. 20. VI. mittags das linke Hinterbein ganz steif, der Wadenmuskel bretthart. 21. VI. 9,30 Uhr a. m. Das rechte Hinterbein noch nicht steif, der rechte Gastrocnemius fühlt sich aber ein wenig hart an. Das Tier wird durch Verbluten getötet.	22,55	23,68	—1,13	—4,74
			0,0206	0,09					
	L. Gastrocnemius	22,9	0,0853	0,37					
			0,0847	0,37					
5	R. Gastrocnemius	23,2	0,0033	0,01	Katze, Gewicht 3180 g. 25. VI. 5,45 Uhr p. m. Injektion von 0,6 ccm Tetanustoxinlösung subkutan längs der linken Tibia. 26. VI. der linke Gastrocnemius, hart, jedoch das Bein noch nicht steif. 27. VI. 9,30 Uhr a. m. Das linke Bein schon ganz steif. 29. VI. 9,30 Uhr a. m. Im rechten Hinterbein noch keine Steifigkeit. Das Tier wird durch Verbluten getötet.	28,34	28,37	—0,03	—0,1
	L. Gastrocnemius	21,9	0,0156	0,07					

Nummer des Versuches	Verwendeter Muskel	Gewicht g	Glykogengehalt g	Glykogen in %	Bemerkungen	Gewicht des rechten Gastrocnemius	Gewicht des linken Gastrocnemius	Gewichtsunterschied in g	Gewichtsunterschied in %
6	R. Gastrocnemius	13,9	0,0146	0,10	Katze, Gewicht 2070 g. 2. VII. 10,00 Uhr a. m. Injektion von Tetanustoxinlösung von Giftwert ≐ 200000 + ms in die Scheide des linken Nervus ischiadicus. 3. VII. 9,00 Uhr a. m. der linke Oberschenkel steif. 4. VII. 9,00 Uhr a. m. auch der linke Unterschenkel steif. 5. VII. 10,00 Uhr a. m. Allgemeintetanus. Zuckungen im rechten Hinterbein, Reflexe gesteigert. Im rechten Vorderbein besteht noch keine hochgradige Steifigkeit, die linke vordere Extremität ist steif. Das Tier wird 11,10 Uhr a. m. durch Verbluten getötet.	14,62	13,77	−0,85	+5,78
	L. Gastrocnemius	13,1	0,0223	0,17					
7	R. Gastrocnemius	18,74	0,0417	0,22	Katze, Gewicht 2150 g. 9. VII. 1,35 Uhr p. m. Injektion von 0,3 ccm einer Tetanustoxinlösung, entsprechend 28') + ms pro Gramm Tier subkutan längs der rechten Tibia. 10. VII. 5,00 Uhr p. m. hinkt das Tier. 11. VII. 9,00 Uhr a. m. unvollkommene Steifigkeit im rechten Hinterbein, das linke Hinterbein und die vorderen Extremitäten auch schon etwas tetanisch. Um 10,00 Uhr a. m. wird das Tier durch Verbluten getötet. Nach dem Tode wird das linke Hinterbein wieder schlaff.	—	—	—	—
	L. Gastrocnemius	18,40	0,0041	0,02					
	R. Brustmuskel	11,05	0,0056	0,05					
	L. Brustmuskel	8,73	0,0048	0,05					
8	R. Gastrocnemius	20,78	0,0570	0,27	Katze, Gewicht 2550 g. 9. VII. 1,35 Uhr p. m. Injektion von 0,35 ccm einer Tetanustoxinlösung, entsprechend 200 + ms pro Gramm Tier subkutan längs der rechten Tibia. 11. VII. 9,00 Uhr a. m. unvollkommene Steifigkeit im rechten Hinterbein. 12. VII. 10,00 Uhr a. m. Allgemeintetanus. In Äthernarkose werden die Vorderbeine und das linke Hinterbein ganz schlaff, während im rechten Hinterbein starke Steifigkeit persistiert. Das Tier wurde durch Verbluten getötet.	—	—	—	—
	L. Gastrocnemius	20,14	0,0339	0,17					
	R. Brustmuskel	17,69	0,0156	0,09					
	L. Brustmuskel	12,64	0,0071	0,06					
9	R Gastrocnemius	26,58	0,0916	0,34	Katze, Gewicht 3650 g. 11. VII. 4,40 Uhr p. m. Es wird in Äthernarkose am linken Hinterbein in gestreckter Stellung ein Gipsverband angelegt, der vom Hüftgelenk bis einschl. Zehenspitzen reicht. Das Tier bewegt sich infolge der Schwere des Verbandes nur mühsam und stürzt häufig. Am 23. VII. 5,00 Uhr p. m. wird das Tier durch Verbluten getötet; nach Rückenmarkszerstörung sind alle Extremitäten ganz schlaff.	—	—	—	—
	L. Gastrocnemius	25,77	0,0897	0,34					
	R. Brustmuskel	28,09	0,0897	0,32					
			0,0918	0,33					
	L. Brustmuskel	30,03	0,0945	0,31					
			0,0980	0,32					

Versuch 18. V. 1907.

18. V. 1907. 11,00 Uhr a. m. Kleine Katze. Äthernarkose. Laparotomie. Transperitoneale Durchschneidung aller Wurzeln des linken Plexus lumbosacralis vom III. Lumbalsegmente an bis einschließlich der letzten Sakralnerven.

21. V. Heilung per primam.

27. V. Eingipsung beider Hinterbeine in Streckstellung.

31. V., also nach viermal 24 Stunden, Ausgipsung. Das rechte Bein ist in Streckstellung steif. Am entnervten linken Beine fehlt jede Starre, alle Gelenke sind weich und biegsam.

Versuch 18. VI. 1907.

Große Katze. Äthernarkose. Laparotomie. Transperitoneale Durchschneidung des ganzen linken Plexus lumbosacralis an den Austrittsstellen der Nerven aus den Zwischenwirbellöchern. Sofort daran anschließend Eingipsung beider Hinterbeine in Flexionsstellung in Hüft- und Kniegelenk.

22. VI. Ausgipsung. 10,00 Uhr a. m. Das linke Bein ist ganz schlaff, das rechte zeigt geringe Steifigkeit.

Versuch 30. X. 1907.

4,00 Uhr p. m. Dem Hunde (Felix), dem am 17. X. das Rückenmark zwischen VII. und VIII. Brustwirbel durchtrennt und vom Schnitt abwärts sämtliche sensibeln Wurzeln waren durchschnitten worden, wird das rechte Hinterbein in Streckstellung eingegipst.

Am 5. XI. wird der Gipsverband abgenommen. Das Bein ist im Kniegelenk völlig freibeweglich und schlaff, das Sprunggelenk wegen leichter Verkürzung des Gastrocnemius ein wenig in der Bewegung beschränkt. An dem 6 Tage im Gipsverband in Streckung fixierten Beine ebenso wie an dem freien die schon beschriebenen zeitweise auftretenden Spontanzuckungen.

6. XI. Die geringe Verkürzung des Gastrocnemius kaum noch erkennbar.

Während sonst schon nach 4—6tägiger Fixierung die Muskeln sich sehr merklich verkürzen, war hier an den reflexlosen, sensibel enervierten Muskeln nach 6tägiger Feststellung die Verkürzung mit Ausnahme eines ganz leichten Grades am M. gastrocnemius ganz ausgeblieben.

Weiter geht aus dem Versuch auch hervor, daß zur Hervorrufung der tonischen Dauerverkürzung des passiv fixierten Muskels die sensiblen Erregungen von der Peripherie, d. h. von den Muskeln selbst, mitentscheidend sind: bildlich gesprochen empfängt das Rückenmark vom Muskel über die ihm aufgezwungene Ruhelage Nachricht und paßt nun die Länge, d. h. den Ruhetonus des Muskels, dieser Lage an.

In Anlehnung an die Auffassung von Botazzi von der Bedeutung des Sarkoplasmas für die Ermüdungs- und die Veratrinkontraktur liegt es nahe, auch für die hier in Frage kommende Verkürzung,

d. h. Spannungs- bzw. Längenänderung des Muskels sein Sarkoplasma in Anspruch zu nehmen. Aber wie dem auch sei — in jedem Falle müssen wir im quergestreiften Muskel ein Tonussubstrat neben dem Kontraktionssubstrat annehmen, von dem das erstere die Ruhelänge des Muskels bestimmt, innerhalb welcher das andere, das Kontraktionssubstrat, den Muskel zur reversiblen Verkürzung (Einzelzuckung oder Tetanus) zu bringen vermag. Beide Substrate empfangen ihre adäquaten Erregungen von Zentren des Rückenmarkes, die ihrerseits vom Gehirn aus oder reflektorisch von der Peripherie aus ausgelöst werden. Man darf dann weiter schließen, daß bei der Tetanusvergiftung das Tonussubstrat von seinen tonischen Rückenmarkzentren aus anhaltend ohne Remission in Spannung, d. i. Verkürzung, erhalten wird, die, wenn sie lange genug gewirkt hat, der Tonussubstanz eine Dauerveränderung erteilt; während unter normalen Verhältnissen solche tonischen Erregungen je nach Bedarf Unterbrechungen erfahren und der Tonussubstanz die Möglichkeit geben, in den Anfangszustand des entspannten Muskels zurückzukehren.

Das Problem ist deshalb von so großem Interesse, weil es zusammenhängt mit dem Problem der normalen Muskelaktion überhaupt: der dynamischen und statischen Leistung des Muskels.

Bekanntlich besitzen manche wirbellosen Tiere getrennt voneinander kinetische Muskeln (Arbeitsmuskeln) und Tonusmuskeln (Sperrmuskeln); erstere arbeiten nach Art der quergestreiften Muskeln der Wirbeltiere unter entsprechendem Energieumsatz, die anderen funktionieren statisch, d. h. sie tragen eine Last dauernd, und zwar, wie Bethe und Parnass an dem Tonusmuskel der Malermuschel gezeigt haben, ohne Ermüdung und ohne meßbaren Energieaufwand, d. h. wie ein für wechselnde Länge einstellbarer, d. h. in seiner Dehnbarkeit veränderlicher Strang.

Der Schließmuskelapparat der Herzmuschel, Cardium tuberculatum, enthält beide Arten von Muskeln, die »Arbeits- und die Sperrmuskeln«, nicht räumlich getrennt, sondern gemischt. In der Ruhe ist die Muschel geöffnet, der Muskel entsprechend entspannt; bei leisester Reizung des Mantelrandes klappen die Muschelschalen in raschem Zuge zusammen und setzen nun der Öffnung einen sehr kräftigen, beliebig lange anhaltenden Widerstand entgegen. Wir haben[1]) in der zoologischen Station zu Neapel die Aktionsströme dieses gemischten Muskels mit dem Saitengalvanometer bei ein-

1) Zentralbl. f. Physiol. Bd. 26, Nr. 6, 1912.

maliger und auch bei andauernder Reflexreizung des Mantelrandes untersucht. Nach momentaner Reizung zeigt die Galvanometerkurve während der Kontraktion, d. i. der Arbeitsleistung, Aktionsströme, nach vollendeter Kontraktion aber völligen Ruhezustand.

Wird dagegen der Mantelrand anhaltend, nämlich durch Säurebetupfen, gereizt, so setzen sich auf die rasch erreichte ruhige Dauerverkürzung anhaltend reflektorische Zuckungen auf, die, am Hebel kaum sichtbar, sich durch starke Aktionsströme ohne weiteres verraten (vgl. Fig. 5 und 6). Daraus scheint uns mit Deutlichkeit hervorzugehen, daß die anhaltende Verkürzung des gemischten Schließmuskels nicht eine Aktion sondern einen aktionslosen Zustand darstellt, der vom Nervensystem beherrscht wird.

Bei den Muskeln der Wirbeltiere ist eine solche Differenzierung nicht vorhanden. Von den quergestreiften Muskeln weisen aber einige, wie insbesondere die Kiefermuskeln, die den Mund geschlossen halten, und die Nackenmuskeln, die dauernd den Kopf aufrecht erhalten — von der Rückenmuskulatur zu schweigen —, eine statische Dauerleistung auf, die kaum durch anhaltende Kontraktion mit entsprechendem Energieverbrauch zu erklären sein dürfte. Es liegt nahe genug, anzunehmen, daß diese Muskeln zu einem guten Teil Tonusmuskeln sind, d. h. daß ihre Länge oder Spannung ohne Arbeit vom Zentralnervensystem nach Bedarf verschieden eingestellt werden kann, und zwar mehr oder leichter, als es bei den übrigen Bewegungsmuskeln des Körpers der Fall sein mag. Dazu stimmt sehr auffällig die Tatsache, daß bei der allgemeinen Tetanusvergiftung von der tonischen Starre, d. h. der Verkürzung beim Menschen, beim Hund und Kaninchen, zu allererst und im stärksten Grade die Kiefer-, die Nacken- und Rückenmuskeln ergriffen werden; beim Pferd werden die Muskeln zum Hochhalten der Ohren und des Schwanzes zuerst erfaßt. Beides sind ihrer Funktion nach vorwiegend Tonusmuskeln, während hier (beim Pferd) die Kiefer- und Nackenmuskulatur wegen der herabhängenden Kopfhaltung für tonische Leistung viel weniger in Anspruch genommen werden.

In der Hypnose können angeblich statische Dauerleistungen, Halten von Gewichten mit ausgestrecktem Arm usw., hervorgebracht werden, die der normalen Willensinnervierung nicht möglich sind, und die keine Ermüdung hinterlassen. Wenn dem so ist, so können solche statischen Leistungen unmöglich durch normale, energieverbrauchende Muskelkontraktionen erklärt werden, sondern nur durch einen der gegebenen Lage angepaßten, aktionslosen Verkürzungszustand, d. h. durch angepaßte Spannung des inaktiven

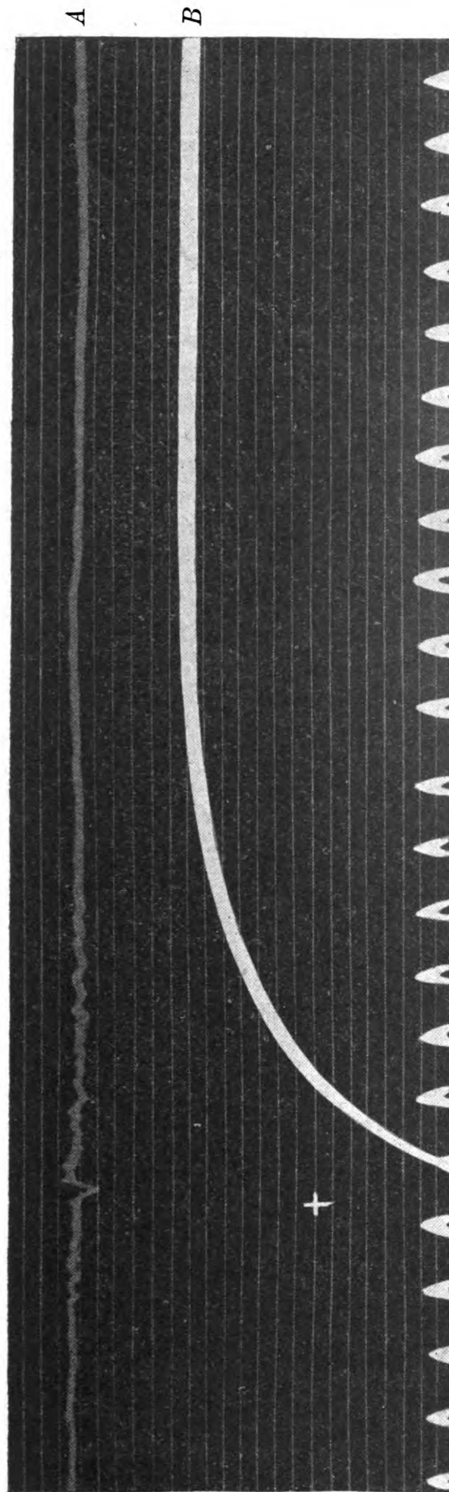


Fig. 5. Cardium tuberculatum. Ableitung vom Schließmuskel. Bei + kurze mechanische Reizung des Mantelrandes (die Muschel schließt sich). *A* = Galvanometersaite. *B* = Schließmuskelbewegung. Zeit in $^1/_5$ Sekunde.

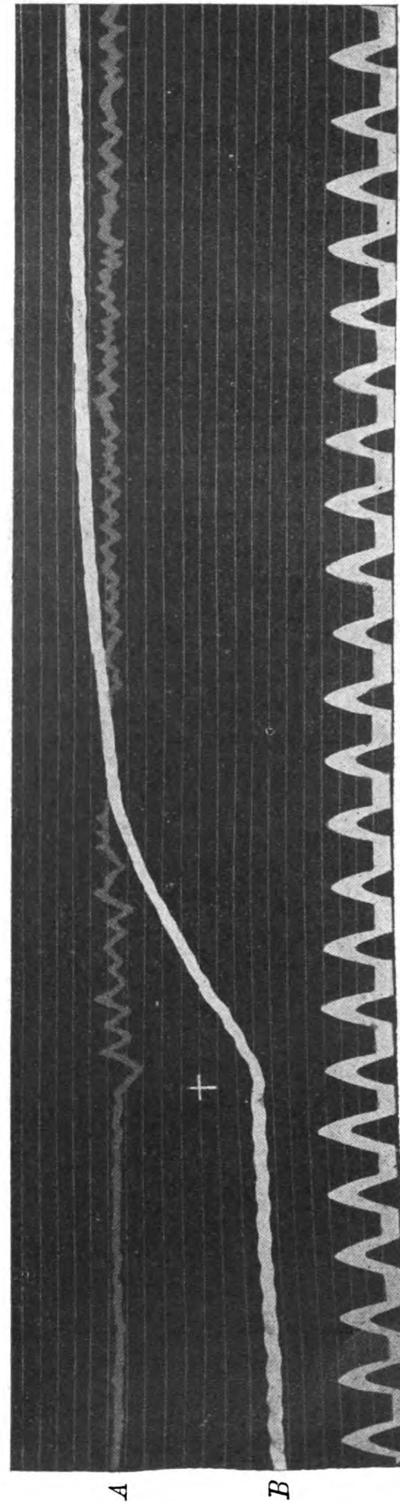


Fig. 6. Cardium tuberculatum. Ableitung vom Schließmuskel. Bei + Reizung des Mantelrandes durch Säure. *A* = Galvanometersaite. *B* = Schließmuskelbewegung. Zeit in $^1/_5$ Sekunde.

Muskels. Dieser Zustand wird vom Zentralnervensystem aus hervorgerufen und bildet somit einen der Verkürzung bei der Tetanusvergiftung analogen, nur viel schneller erzeugten und schwindenden Vorgang. Man wird danach erwarten müssen, daß ein in der Hypnose oder von Hysterischen in Spannung gehaltener verkürzter Muskel, ebenso wie ein tetanotoxin-verkürzter Muskel, keinen Muskelton[1]) gibt und auch keine Aktionsströme zeigt.

Literatur.

1. H. H. Meyer und Ransom, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. 49, 1903. — 2. Bruschettini, Riforma med., 1892. — 3. Marie und Morax, Ann. Inst. Pasteur, 1912. — 4. Zupnik, Die Symptomatologie, Pathogen. u. Therapie des Tetanus, Jena 1910. — 5. Fletcher, Brain, vol. 26, London 1903. — 6. Cernovodeanu und Henri, C. r. Soc. Biologie, vol. 62, 1907. — 7. Brunner, Beitr. zur klin. Chirurgie, 1894. — 8. C. Pochhammer, Exper. Untersuchungen usw., Volkmanns Vorträge 520/522, 1909. — 9. Houghton und Muirhead, Med. News, 1895. — 10. Baglioni, Zeitschr. f. Allgem. Physiol., 1909. — 11. Metschnikoff, Immunität u. Infektionskrankh., übers. v. J. Meyer, Jena 1902. — 12. Lewandowsky, Z. f. klin. Medizin 40, 1900. — 13. Dusser de Barenne, Folia neurobiol. V, Nr. 1 u. 4, 1911. — 14. Fröhlich und H. H. Meyer, Zentralbl. f. Physiolog. Bd. 26, Nr. 6, 1912. — 15. R. Link, Neurolog. Zentralbl. Jahrg. 24, S. 50, 1905. — 16. Cramer, Zeitschr. f. Biologie, 1887. — 17. Parnass, Pflügers Arch. Bd. 134, 1910. Bethe, ebenda Bd. 142, 1911.

1) Dies ist von R. Link a. a. O. tatsächlich beobachtet worden (hysterische Kontraktur).

Zur Abwehr

von

R. Gottlieb.

In seinem Nachruf auf Oswald Loeb im vorletzten Hefte dieses Archivs (Heft 3/4 des 78. Bandes) hat W. Heubner beleidigende Angriffe gegen mich gerichtet, deren Unzulässigkeit bereits durch eine Bemerkung des Herausgebers im letzten Hefte (Heft 5/6 des Bandes) gekennzeichnet wurde. Dennoch sehe ich mich genötigt, auch selbst noch einige Zeilen der Abwehr hinzuzufügen, damit diejenigen Leser des Archivs, die sich etwa aus persönlichen Gründen dafür interessieren, auch erfahren, auf welche Veröffentlichung von meiner Seite sich jene Auslassungen Heubners beziehen, und danach in der Lage sind, sich ein eigenes Urteil darüber zu bilden, inwieweit ich berechtigt war, meine Bedenken gegen einen Befund Loebs zu äußern.

Es handelt sich um die physiologische Auswertung von Digitalispräparaten am Frosch nach der von mir und von anderen geübten Einstundenmethode. Loeb war in Gemeinschaft mit Lehnert in einer in den therapeutischen Monatsheften März 1914 veröffentlichten Arbeit bei der Prüfung von Digipuratum in Ampullen zu einem Ergebnis gekommen, das dem Befunde der unter meiner Kontrolle stehenden Auswertung widersprach. Er fand die Inhalte alter, in den Jahren 1910 und 1911 von der Fabrik bezogener Ampullen minderwertig, Ampullen jüngerer Darstellung aber stark wirksam, zum Teil stärker als die ihnen entsprechende Blättermenge. Er schloß daraus auf mangelnde Haltbarkeit. Ich konnte diese Befunde und ihre Deutung nicht für richtig halten, weil ich die Auswertung des Digipuratums in Ampullen der gleichen Darstellung bereits in vier (jetzt in fünf) aufeinanderfolgenden Wintern wiederholt und die Wertigkeit innerhalb der Grenzen der Genauigkeit der Methode immer konstant gefunden hatte, also an der Haltbarkeit auch der ältesten Proben nicht zweifeln konnte. Es schien mir deshalb wahrscheinlich, daß das abweichende Ergebnis Loebs durch die oft unterschätzten

Fehlerquellen der Auswertungsmethode zustande gekommen war. Ich hielt mich nach einer Nachprüfung im Frühling 1914, die meine letzten Zweifel darüber beseitigte, für verpflichtet, diese Fehlerquellen einmal zu erörtern, da ich die von mir geübte Methode in jahrelanger Erfahrung zwar für den praktischen Zweck durchaus brauchbar gefunden hatte, aber auch ihre Unzulänglichkeit bei der Beschränkung auf kürzere Versuchsreihen und bei ungenügender Vorsicht in der Bewertung der Einzelresultate kannte. In dieser Veröffentlichung über die Fehlerquellen der Methode (Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 15) habe ich meine Bedenken gegen die Befunde Loebs von der angeblichen Minderwertigkeit alter Digipuratumampullen besonders deshalb aussprechen müssen, weil gerade seine Veröffentlichung mich dazu veranlaßt hatte, der Bedeutung einer auch von mir bis dahin unterschätzten Fehlerquelle nachzugehen, die in den jahreszeitlichen Schwankungen der Froschempfindlichkeit liegt. Diese Fehlerquelle hat meiner Ansicht nach die Unstimmigkeiten der Resultate Loebs jedenfalls mitverschuldet.

Im übrigen darf ich die Leser zur Kritik der Heubnerschen Auslassungen auf den Inhalt und die Form meiner Veröffentlichung selbst verweisen.

Dies zur Aufklärung der Leser des Archivs! Mich in eine weitere Diskussion mit Herrn Heubner einzulassen, macht mir die Form seines Angriffs unmöglich.

VI.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Straßburg.

218. Pharmakologische Untersuchungen am Atemzentrum.

Von

Hermann Wieland,

Privatdozenten und 1. Assistenten am Institut.

(Mit 2 Figuren.)

Der Entdecker des Atemzentrums, Le Gallois[1]), hat erkannt, daß die Atembewegungen trotz der Entfernung von Gehirn und Rückenmark weiter dauern, solange nur ein gewisser Bezirk des verlängerten Marks unversehrt ist, und daß die Zerstörung dieses »Lebensknotens« die Atembewegungen augenblicklich aufhebt. Nun gibt es einen physiologischen Fall, in dem das Atemzentrum erhalten ist und trotzdem keine Atembewegungen ausgeführt werden: Die Apnoe während des intrauterinen Lebens. Es erhebt sich die Frage: Warum entstehen beim Fötus keine Atembewegungen im Mutterleib? Was ist der Grund, daß sie nach der Geburt auftreten und weiterbestehen?

Joh. Müller[2]) nahm an, daß das durch das Eindringen von Luft in die Lungen des Neugeborenen arterialisierte Blut den Reiz auf das Atemzentrum ausübe, der Atembewegungen auslöst. Er stützt sich dabei auf den Versuch, daß Frösche in einer Wasserstoffatmosphäre zu atmen aufhören und bei Luftzutritt wieder zu atmen beginnen.

Die Hypothese Müllers stößt auf Widerstand: Volkmann[3]) macht den Einwand geltend, daß ohne eine erste Inspiration kaum genügend Luft in die Lungen des Neugeborenen gelange, um das Blut

---

1) Le Gallois, Expér. sur le principe de la vie 1812.

2) Müller, J., Handbuch der Physiol. des Menschen Bd. 2, 1837.

3) Volkmann, A. W., Arch. f. Anat. u. Physiol. S. 332, 1841.

zu arterialisieren. Das arterielle Blut sei nur eine Bedingung, nicht die Ursache der Atembewegungen. Daß die Arterialisierung des Blutes als Atemreiz auszuschließen ist, zeigt der Versuch Volkmanns, daß beim Tier die Zwerchfellbewegungen nach Entfernung der Lungen noch längere Zeit, anfangs sogar verstärkt, fortdauern. Volkmann kommt zu folgender Anschauung über die Ursache der Atembewegungen, die ich mit seinen eigenen Worten anführen möchte: »Reizmittel ist die Kohlensäure, aber nicht die in den Luftwegen frei gewordene, sondern die im Blute befindliche; der Ort der Erregung ist jeder Teil des Körpers, nicht bloß die Schleimhaut der Lunge; reizender Nerv endlich ist jeder Nerv zentripetaler Leitung, der bis zum verlängerten Mark wirkt, nicht bloß der Vagus.« Bei genauerer Durchsicht der Volkmannschen Abhandlung merkt man freilich, daß er nicht so sehr die Kohlensäure, sondern allgemein die Venosität des Blutes als Reizmittel auffaßt. Er erörtert den Begriff des Atmungsbedürfnisses, das — wenn unbefriedigt — zu einer Substanzveränderung führt, die als »Atemnot des Organs« bezeichnet werden kann; der »atmungsbedürftige Tierstoff« — »unvollständig oxydierte Stoffwechselprodukte« würde man nach der heutigen Nomenklatur sagen — wirkt reizend auf die Nervenendigungen in den Organen und veranlaßt reflektorisch Atembewegungen.

Die Arbeiten Rosenthals[1]) haben die Reflextheorie der Atembewegungen endgültig zurückgedrängt. Die Einwirkung des Blutes auf das Atemzentrum ist eine direkte, ohne Vermittlung von reflektorischen Nerven, denn die Isolierung des verlängerten Markes von zentripetalen nervösen Einflüssen hebt die Atembewegungen nicht auf. Bei einem durch überreichliches Lufteinblasen apnoisch gemachten Tier treten Atembewegungen auf, wenn die Blutzufuhr zum Gehirn unterbrochen wird.

Aus den bisher angeführten Arbeiten geht hervor, daß es die veränderte Blutbeschaffenheit ist, und zwar die gesteigerte Venosität, die das Atemzentrum reizt. Es fragt sich nun, ob eine Vermehrung der Kohlensäure oder eine Verminderung des Sauerstoffs den Atemreiz abgibt. Rosenthal entscheidet sich für die zweite Möglichkeit. Durch ausgiebige Lüftung der Lungen mit Sauerstoff oder Luft — nach den damals vorliegenden Versuchen aber nicht mit indifferenten Gasen — also bei reichlichem Sauerstoffgehalt des Blutes, lasse sich

1) Rosenthal, J., Die Atembewegungen und ihre Beziehungen zum Nervus vagus 1862. — Ders., Arch. f. Anat. und Physiol. S. 456, 1864. — Ders., Ebenda S. 191, 1865. — Ders., Ebenda S. 423, 1870. — Ders., Bemerk. über die Tätigkeit der autom. Nervenzentra, insbes. über d. Atembewegungen. 1875.

bei Menschen und Tieren Apnoe erzielen; der physiologische Reiz sei demnach verminderter Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes und damit des Atemzentrums (Entblutungsdyspnoe).

Bei einer Prüfung dieser Hypothese weist Paul Hering[1]) nach, daß der Sauerstoffgehalt des Arterienblutes bei Apnoe ungefähr gleich bleibt, der Kohlensäuregehalt dagegen wesentlich herabsinkt. Er schließt daraus, daß der normale Reiz des Atemzentrums ein über einen bestimmten Punkt gesteigerter Gehalt des Blutes an Kohlensäure ist.

Versuche von Pflüger und seinen Schülern[2]) schienen eher die Rosenthalsche Hypothese zu stützen. Dagegen wurde mit Recht geltend gemacht, daß auch starke Erhöhung der Sauerstoffspannung im Blut nie zu Apnoe führt (Miescher[3])), und daß das Einatmen von Gemischen aus Sauerstoff und Kohlensäure, die weit mehr Sauerstoff enthalten als die atmosphärische Luft, Dyspnoe herbeiführt (Thiry[4])). Head[5]) zeigte, daß reichliche Lüftung der Lungen mit Wasserstoff ebenso Apnoe erzeugt, wie mit Luft oder Sauerstoff. Vielleicht noch beweisender sind die Versuche von Nasse[6]) und Winterstein[7]), die beim Durchspülen der Hirngefäße mit physiologischer Kochsalzlösung Apnoe und Tod ohne vorhergehende Dyspnoe und Krämpfe auftreten sahen. Bei Verlangsamung oder Unterbrechung des Flüssigkeitsstromes oder bei Beimischung von Kohlensäure zur Salzlösung (Winterstein a. a. O.) traten Atembewegungen auf. Daß es tatsächlich die Kohlensäurespannung im Blut ist, die unter normalen Verhältnissen die Atembewegungen auslöst, geht weiter hervor aus der Beeinflussung des Modus der Atembewegungen durch geringe Veränderungen im Kohlensäuregehalt der Einatmungsluft (Zuntz[8]), Loewy[9]), Haldane und Schüler[10])).

1) Hering, P., Zusammensetzung der Blutgase während der Apnoe. Inaug.-Diss. Dorpat 1867.

2) Pflüger, E., Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 1, S. 61, 1868. — Ewald, A., Ebenda Bd. 7, S. 575, 1873.

3) Miescher-Rüsch, F., Arch. f. Physiol. S. 355, 1885.

4) Thiry, L., Recueil des travaux de la Soc. Méd. Allemande de Paris S. 55, 1865.

5) Head, H., Journ. of Physiol. Bd. 10, S. 1 und 279, 1889.

6) Nasse, O., Zentrbl. f. d. med. Wissensch. Jg. 8, S. 273, 1870.

7) Winterstein, H., Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 138, S. 159, 1911.

8) Zuntz, N., Arch. f. Physiol. S. 379, 1897.

9) Loewy, A., Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 47, S. 601, 1890.

10) Haldane, J. S. and Priestley, J. G., Journ. of Physiol. Bd. 32, S. 225, 1905. — Fitzgerald, M. P. and Haldane, J. S., Journ. of Physiol. Bd. 32, S. 486, 1905.

Schließlich möchte ich eine Anschauung nicht übergehen, die in den letzten Jahren durchgedrungen ist — trotzdem ich in meinen Versuchen keine Gelegenheit fand, dazu Stellung zu nehmen —, daß es sich nämlich bei der Wirkung der Kohlensäure auf das Atemzentrum nicht um eine spezifische Wirkung dieses Stoffes, sondern allgemein um eine Säurewirkung handelt (Winterstein a. a. O., Hasselbalch[1]). Unter physiologischen Bedingungen besteht ein völliger Parallelismus zwischen alveolarer Kohlensäurespannung und Wasserstoffionenkonzentration des Blutes (Hasselbalch und Lundsgaard[2]). Die angeführte Hypothese erklärt aber auch die unter pathologischen Verhältnissen, z. B. bei exzessiver Muskelarbeit, eintretende Dyspnoe, die nicht allein auf den Kohlensäurereiz zurückgeführt werden kann, und die Dyspnoe bei Sauerstoffmangel. In beiden Fällen wird angenommen, daß saure Stoffwechselprodukte statt der Kohlensäure als Atemreiz auftreten (Zuntz[3], Haldane und Poulton[4]).

Haldane und Priestley (a. a. O.) untersuchten beim Menschen den Kohlensäuregehalt der Ausatmungsluft am Ende einer forcierten Exspiration. Sie betrachten diese Luft als Alveolarluft und ihren Kohlensäuregehalt als den, der dem Arterienblut die Kohlensäurespannung mitteilt, welche regelrechtes Atmen veranlaßt. Es ist erforderlich, auch den Schwellenwert des Kohlensäuregehaltes der Alveolenluft direkt zu bestimmen und damit die Kohlensäurespannung im Arterienblut zu erfahren, die einerseits eben Atembewegungen hervorruft und andererseits eben noch Apnoe erlaubt. Wenn es gelingt, diesen Schwellenwert und seine Veränderungen festzustellen, so ist damit eine Methode gegeben, Veränderungen der Erregbarkeit des Atemzentrums — z. B. durch Giftwirkungen — direkt zu erkennen. Diese Methode hätte vor den älteren außer ihrer Unmittelbarkeit noch den Vorteil, daß die Reizgröße, die das Atemzentrum zur Tätigkeit bringt, sich zahlenmäßig, in Millimetern Kohlensäuredruck, wiedergeben läßt.

Die Versuchsanordnung, die Hering (a. a. O.) zur Bestimmung der Blutgase bei Apnoe gewählt hat, war für meinen Zweck nicht

1) Hasselbalch, K. A., Bioch. Zeitschr. Bd. 46, S. 403, 1912.

2) Hasselbalch, K. A. und Lundsgaard, Chr., Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 27, S. 13, 1912.

3) Zuntz, N., Arch. f. Physiol. Suppl. S. 416, 1905.

4) Haldane, J.S. and Poulton, E. P., Journ. of Physiol. Bd. 37, S. 390, 1908.

verwendbar, weil er während der forcierten künstlichen Atmung die Blutentziehung vornahm, also zu einem Zeitpunkt, wo die Kohlensäurespannung weit unter den Schwellenwert heruntergedrückt ist. Das geht daraus hervor, daß noch nach Aufhören der Lufteinblasung die Atmung stillstand. Für meine Zwecke kommt nur der Moment in Betracht, wo eben wieder die erste Atembewegung auftritt, d. h. wo die im Stoffwechsel gebildete Kohlensäure im Blut eben wieder zu dem Schwellenwert angewachsen ist. Diesen Moment abzupassen, erschien praktisch nicht durchführbar; mein Streben war deshalb dahin gerichtet, einen dauernden Zustand eben bestehender Apnoe zu schaffen und in diesem Zustand den Kohlensäuredruck im Blut durch den Kohlensäuregehalt der Alveolenluft zu messen. Wenn wir einem Tier periodisch Luft einblasen und sie wieder entweichen lassen, oder zurücksaugen, so bequemt sich der eigene Atemrhythmus des Tieres bald dem aufgezwungenen Rhythmus an, und es wird unmöglich, den Eintritt der Apnoe zu erkennen. Traube (zitiert nach Marcuse[1])) suchte diese Schwierigkeit dadurch zu umgehen, daß er die Brusthöhlen öffnete und die Lungen an vielen Stellen mit Nadelstichen durchlöcherte; diese Versuchsanordnung erscheint nicht aussichtsreich, weil der operative Eingriff sehr schwer ist und es trotzdem nicht möglich ist, auch nur einen kleinen Teil der Alveolen zur Atmung, zum Gasaustausch zwischen Blut und durchströmender Luft, heranzuziehen.

Beim Vogel liegen die Verhältnisse ungleich günstiger: Die Vogellunge hat keine blindendigenden Alveolen, sondern stellt ein schwammartiges Gewebe dar, das einerseits mit der Luftröhre, andererseits mit den Luftsäcken in Verbindung steht. Wenn man das System der Luftsäcke mit der freien Atmosphäre verbindet, z. B. durch Eröffnung eines pneumatischen Knochens, so kann man einen kontinuierlichen Luftstrom durch den Vogel und durch die Lunge hindurch leiten und damit, wie Bieletzky[2]) gezeigt hat, auch Apnoe erzeugen.

Bieletzky hat seine Versuche so angeordnet, daß er einen starken Luftstrom durch einen Habicht durchbläst und dann unterbricht: Die nun eintretende Atempause bezeichnet er als Apnoe. Natürlich ist auch der vorhergehende Teil, die Atempause während des Durchströmens, als Apnoe aufzufassen. Die Apnoe nach dem Durchströmen rührt überhaupt nur davon her, daß die vorhergehende

1) Marcuse, M., De suffocationis imminentis causis et curatione. Diss. inaug. med. Berol. 1858.

2) Bieletzky, N. F., Arb. d. Gesellsch. d. Naturf. b. d. Univ. in Charkow, zitiert nach Biol. Zentralbl. Bd. 1, S. 743, 1881/82.

Durchströmung mit Luft so viel Kohlensäure aus dem Blut weggewaschen hatte, daß sein Kohlensäuregehalt unter die Reizschwelle sank. In meinen Versuchen habe ich immer danach gestrebt, während des Durchströmens eben nur Apnoe zu erzielen und es als Prüfstein eines gelungenen Versuches betrachtet, wenn fast unmittelbar auf die Verlangsamung oder Unterbrechung des Luftstroms Atembewegungen auftraten.

In Vorversuchen habe ich die Angaben von Bieletzky bestätigt gefunden und gesehen, daß man Tauben durch Durchströmen mit Luft sozusagen beliebig lang apnoisch halten kann; wurden der Durchströmungsluft geringe Mengen Kohlensäure beigemischt, so traten fast sofort Atembewegungen auf. Mein ursprünglicher Plan war nun, durch die Lungen von Vögeln Kohlensäure-Luft-Gemische von wechselndem, genau bestimmtem Kohlensäuregehalt in raschem Strom durchzuleiten und den Kohlensäuregehalt festzustellen, bei dem eben Apnoe noch bestehen kann. Da sich nun bekanntlich in der Lunge die Kohlensäurespannung der Luft und des Blutes ins Gleichgewicht setzen, wäre damit die Kohlensäurespannung des Blutes, die eben Atembewegungen auslöst, also der Schwellenwert der Kohlensäure, gefunden. Nun ist es aber praktisch undurchführbar, einen solchen Gasstrom durch die Lungen zu jagen, daß die im Stoffwechsel gebildete Kohlensäure dagegen vernachlässigt werden kann; die Methode würde zu niedrige Werte liefern. Ich habe mich deshalb in späteren Versuchen, die allein hier wiedergegeben werden, zu einer etwas anderen Versuchsanordnung entschlossen, die allerdings im Prinzip auf dasselbe hinausläuft. Anstatt den Kohlensäuregehalt der Durchströmungsluft zu verändern, habe ich reine Luft durchgeblasen und ihre Geschwindigkeit, d. h. die in der Zeiteinheit die Lungen passierende Menge, verändert; dann wurde, wenn eben Apnoe bestand, der Kohlensäuregehalt der Ausatmungsluft gemessen, die dem, was wir beim Säugetier Alveolenluft nennen, entspricht, da ja hier bei der kontinuierlichen Durchströmung der »schädliche Raum« fortfällt.

Beschreibung der Methode.

Als Versuchstiere wurden nur ausgewachsene Tauben verwendet. Um gleichmäßige Versuchsbedingungen zu erhalten, erhielten alle Tiere 24 Stunden vor dem Versuch kein Futter mehr. Zur Operation wurde die Taube mit dem Rücken nach unten auf einem geeigneten Brett befestigt und am Hals und an beiden Oberarmen gerupft. Die Eröffnung der Knochenhöhle des Oberarms wurde — stets beiderseitig — in folgender Weise vorgenommen: bei gebeugtem Ellenbogengelenk durchschneidet

man mit einem parallel dem Knochen gerichteten Schnitt Haut, Muskeln und Periost des Oberarms, schiebt die Weichteile mit dem Schaber zur Seite und schneidet den Knochen etwa 1—1½ cm oberhalb des Ellbogengelenks mit einer spitzen Knochenschere durch. Das zentrale Knochenende

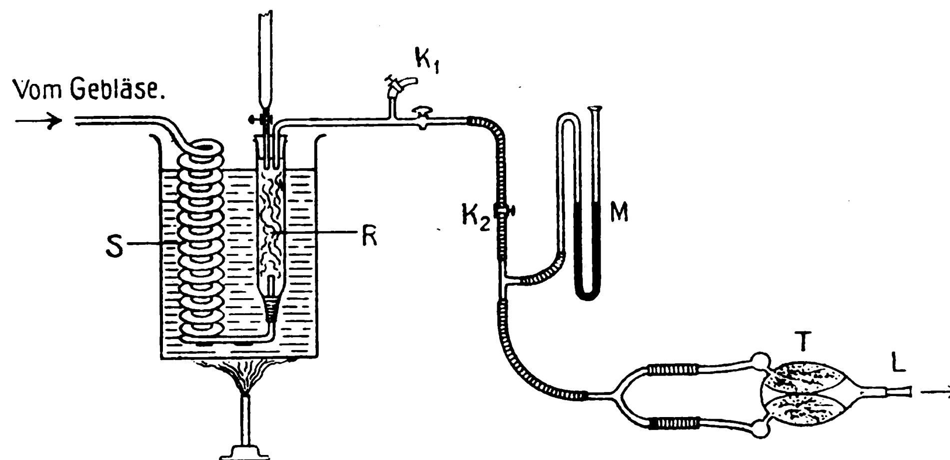


Fig. 1.

wird aus der Wunde herausgedrückt, die Sehnenansätze werden mit dem Messer durchschnitten, Periost und Muskeln zurückgeschabt; schließlich wird die Schnittfläche des Humerus mit einer kleinen Knochenzange geglättet. Die Dauer des Eingriffs — Einbinden der Trachealkanüle eingeschlossen — beträgt bei einiger Übung nicht mehr als 8—10 Minuten; die Blutung ist minimal. Beide Oberarmknochen werden durch übergezogene Kautschukschläuche mit einem T-Stück aus Glas verbunden, durch dessen dritten Schenkel die Luftzuleitung erfolgt. Die Anordnung des Versuchs ist aus Fig. 1 ersichtlich:

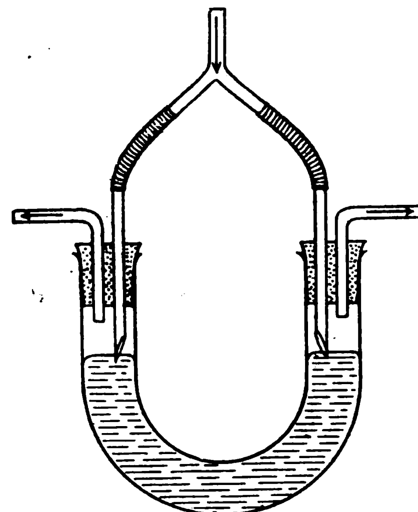


Fig. 2.

Die von einem gleichmäßig arbeitenden Wasserstrahlgebläse gelieferte Luft passiert eine Glasschlange *S* und ein mit feuchtem Werg locker ausgestopftes Rohr *R*, die beide in einem auf etwa 80° erhitzten Wasserbad stehen. Die eine Bohrung des Stopfens, der *R* verschließt, trägt eine hohe Bürette, aus der Ersatz für das verdunstende Wasser langsam zutropft; durch eine in der anderen Bohrung steckende Röhre wird die vorgewärmte und befeuchtete Luft weiter geleitet. Ein Seitenzweig, der durch die Klemme K_1 verschlossen werden kann, dient zur Wegleitung der überschüssigen Luft, der andere Teil gelangt durch das erwähnte T-Stück

und die Hohlräume der Humeri in die Taube T (im Bild schematisch als Luftsacksystem mit den Lungen dargestellt). Die Menge der durchströmenden Luft wird durch die Klemmschrauben K_1 und K_2 reguliert, ihr Druck am Manometer M abgelesen. Die Ausatmungsluft geht aus der Trachealkanüle L von oben her in eine mit Quecksilber gefüllte Wippe (Fig. 2), die an einem Stativ um eine horizontale, zur Papierebene senkrechte Achse drehbar ist. Sie dient dazu, die Atmungsluft, ohne den Druck im System zu ändern, entweder direkt ins Zimmer, oder ganz oder zum Teil zum Analysenapparat zu leiten. Die Einrichtung der Wippe ist wohl ohne weiteres aus der Figur ersichtlich.

Die Gasanalysen wurden mit Hilfe des Zeißschen Laboratoriumsinterferometers nach Haber und Löwe[1]) ausgeführt, das im Prinzip auf den Beugungserscheinungen des Lichts im Doppelspalt beruht, wobei infolge des langsameren Ganges des Lichtes durch die kohlensäurehaltige Luft eine Verschiebung der in der kohlensäurefreien Luft entstehenden Interferenzstreifen erfolgt. Eine genauere Beschreibung des Apparates und seines Gebrauchs kann hier nicht gegeben werden; sie findet sich z. B. in den zitierten Abhandlungen der Erfinder. Die Eichung des Interferometers für Sauerstoff und Kohlensäure in atmosphärischer Luft war im chemisch-technologischen Institut der Universität Jena durchgeführt. Das Instrument gestattet, Kohlensäure in Luft bis auf 0,02 %, Sauerstoff bis auf etwa 0,1 % genau zu messen.

In jedem Versuch wurden mehrere Bestimmungen des Kohlensäure- und Sauerstoffgehalts der Ausatmungsluft gemacht.

Alle Gase wurden durch zwei lange, mit gröberem und feinerem Chlorkalzium beschickte Röhren geleitet, um sie zu trocknen.

Aus praktischen Gründen wurde die Sauerstoffbestimmung jedesmal vor der Kohlensäurebestimmung vorgenommen; als Vergleichsgas diente atmosphärische Luft, die durch Natronkalk von Kohlensäure befreit war. Nachdem beide Kammern des Interferometers mit dieser Luft gefüllt waren, wurde der Nullpunkt abgelesen. Nun wird durch Drehung der Wippe die Ausatmungsluft in langsamem Strom durch die Natronkalk- und Chlorkalziumröhren in die eine Kammer geleitet, bis das bewegliche Spektrum sich nicht mehr weiter verschiebt. Dann wird abgelesen und die kohlensäurefreie Ausatmungsluft auch durch die andere Kammer geleitet, bis der Nullpunkt wieder erreicht ist. Dieses Gas dient als Vergleichsgas für die Kohlensäurebestimmung. Da der Apparat mit atmosphärischer Luft als Vergleichsgas geeicht ist, während bei meiner Anordnung kohlensäurefreie Ausatmungsluft, also sauerstoffärmere Luft, angewendet wird, sind die gefundenen Kohlensäurewerte zu niedrig. Der Fehler ist unbedeutend; er beträgt bei der größten Sauerstoffabnahme in meinen Versuchen (5,4 %) nur 0,05 % CO_2. Um den Gehalt der Atemluft an Kohlensäure zu ermitteln, wird sie nach Ausschaltung des Natronkalkrohres in die eine Kammer geleitet. Dann wird abgelesen,

---

1) Haber, F. und Löwe, F., Zeitschr. f. ang. Chem. Jg. 23, Bd. 2, S. 1393, 1910. — Löwe, F., Zeitschr. f. Instrum.-Kunde Jg. 30, S. 321, 1910.

sobald Stillstand des beweglichen Spektrums eingetreten ist. Die Dauer einer vollständigen Bestimmung beträgt 4—15 Minuten, je nach der Strömungsgeschwindigkeit.

Versuche.

A. Über die Ermittelung des normalen Schwellenwertes der Kohlensäure.

Die ersten Versuche wurden in der Urethannarkose ausgeführt. Dabei zeigte sich, daß die Kohlensäurewerte für Apnoe mit der Tiefe der Narkose anstiegen. Um den Normalwert zu finden, wurde daher die Operation in leichter Äthernarkose ausgeführt und die Bestimmung erst zu einer Zeit begonnen, in der die Ätherwirkung verschwunden war. In allen diesen Fällen ist es mir nicht gelungen, durch Luftdurchleitung Apnoe zu erzielen. Anfangs streicht die Luft frei durch, dann aber steigt der Druck plötzlich steil an, so daß die Durchleitung unterbrochen werden muß, um einer Schädigung des Tieres vorzubeugen. Diese Verstopfung der Leitung im Tier erfolgt anscheinend durch ventilartige Verschlüsse, eine Erfahrung, über die auch Bär[1]) berichtet. Bis jetzt ist es mir nicht gelungen, diese Schwierigkeit zu überwinden, so daß vorläufig das erste Ziel meiner Arbeit, die Reizschwelle der Kohlensäure unter normalen Verhältnissen zu finden, unerreicht ist. Weitere Versuche müssen diese Schwierigkeit zu überwinden suchen. Um das Gesagte zu illustrieren, genügt es, einen Versuch anzuführen:

Versuch 4. 12. XI. 1914.

Zeit Uhr	CO_2-Gehalt %	O_2-Verbrauch %	Bemerkungen
12,35—12,45	—	—	Operation in leichter Äthernarkose. Spontanatmung = 61. Durchströmung bei 28 mm Druck; immer noch 48 oberflächliche Atemzüge.
1,07—1,12	3,57	1,4	1. Bestimmung. Durchströmung bei 40 mm Druck; kaum merkliche Atmung mehr.
1,17—1,24	2,69	2,9	2. Bestimmung. Weitere Steigerung des Luftstroms; Druck 48—50 mm. Noch kein Atmungsstillstand.
1,28—1,38	2,07	1,97	3. Bestimmung. Versuch abgebrochen.

1) Bär, Max, Beiträge zur Kenntnis der Anatomie und Physiologie der Atemwerkzeuge bei den Vögeln. Inaug.-Diss. Tübingen 1896.

B. Narkose-Versuche.

1. Urethan.

Die Narkose erfolgte in allen Fällen durch Einspritzung einer 20 %igen Lösung unter die Brusthaut; alles Nähere ist aus den Versuchsprotokollen ersichtlich.

Versuch 2. 11. XI. 1914.

Taube von 345 g.

Zeit Uhr	CO_2-Gehalt %	O_2-Verbrauch %	Bemerkungen
12,10	—	—	0,3 g Urethan subkutan } 1,45 g pro kg Taube.
12,40	—	—	0,2 » » » } Tiefe Narkose. Spontan 9 Atemzüge pro Minute.
1,20—1,35	—	—	Operation.
1,45	—	—	Luftdurchleitung, bis Apnoe eintritt. Druck unter 2 mm Hg.
1,47—1,55	2,78	2,0	1. Bestimmung. Drosselung der Luftzufuhr; immer noch völlige Apnoe.
2,00—2,06	3,01	3,1	2. Bestimmung. Weitere Drosselung: Apnoe.
2,11—2,18	3,15	3,4	3. Bestimmung. Keine Regulierung. Dauernd Apnoe.
2,27—2,33	3,16	3,4	4. Bestimmung. Weitere Drosselung. Apnoe.
2,40—2,46	3,3	3,5	5. Bestimmung. Keine Regulierung.
2,47—2,57	3,3	3,5	6. Bestimmung.
2,59	—	—	Bei der geringsten Drosselung der Luftzufuhr Atembewegungen. Regulierung, so daß eben wieder Apnoe eintritt.
3,07—3,14	3,26	3,2	7. Bestimmung.
3,15	—	—	Absperrung der Luftzufuhr. 10—11 Atemzüge pro Minute.
3,21	—	—	Luftzufuhr und Einregulierung auf Apnoe.
3,22—3,32	3,14	2,7	8. Bestimmung. Drosselung.
3,36—3,44	3,25	3,2	9. Bestimmung. Versuch abgebrochen. Taube lebt noch.

Ich habe diesen Versuch ausführlich wiedergegeben, um zu zeigen, auf welche Weise man zu dem Schwellenwert der Kohlensäure gelangt. In den ersten vier Bestimmungen ist der Kohlen-

säurewert zu niedrig, weil der Luftstrom zu stark war; erst durch allmähliche Verminderung der durchströmenden Menge kommt man zu dem Punkt, wo weitere Drosselung Atembewegungen hervorruft (Best. 5 und 6); die weiteren Bestimmungen sind nur Wiederholungen. In späteren Versuchen habe ich außer dem Wert, der gerade noch Apnoe erlaubt, auch den Kohlensäurewert ermittelt, der eben Atembewegungen auslöst; die beiden Grenzwerte, der für Apnoe und der für Wiederbeginn der Atmung, unterscheiden sich kaum um $^1/_{10}$% CO_2 und wären durch Verbesserung der Apparatur sicher noch näher aneinander zu bringen. Wir können also, ohne einen großen Fehler zu machen, den CO_2-Wert, der eben noch Apnoe gestattet — und zwar den höchsten Wert, in dem mitgeteilten Versuch 3,3% — als den Schwellenwert der Kohlensäure bei dem narkotisierten Tier bezeichnen.

Versuch 8. 23. XI. 1914.

Taube von 400 g.

Zeit Uhr	CO_2-Gehalt %	O_2-Verbrauch %	Bemerkungen
12,20	—	—	0,4 g Urethan subkutan (1 g pro kg Taube). Leichte Narkose. Bindehautreflexe sehr deutlich.
2,15—2,42	—	—	Operation.
2,45	—	—	Beginn der Luftdurchleitung. Bei den ersten Bestimmungen Atembewegungen. Regulierung bis eben Apnoe eintritt. Druck 6 mm Hg.
3,29—3,38	2,92	3,4	4. Bestimmung.
			Neuregulierung. Druck 5—7 mm.
3,43—3,49	2,88	3,3	5. Bestimmung.

Versuch 10. 27. XI. 1914.

Taube von 355 g.

Zeit Uhr	CO_2-Gehalt %	O_2-Verbrauch %	Bemerkungen
11,45	—	—	0,32 g Urethan subkutan (0,9 g pro kg Taube). Rasch eintretende, nicht sehr tiefe Narkose.
11,55—12,07	—	—	Operation.

Zeit Uhr	CO_2-Gehalt %	O_2-Verbrauch %	Bemerkungen
12,10	—	—	Beginn der Luftdurchleitung. Druck unter 2 mm. Die ersten Bestimmungen, in denen das Tier geatmet hatte, oder aber der Luftstrom zu reichlich war, sind ausgelassen.
1,02	—	—	Scharfe Regulierung auf Apnoe. Druck 4 mm.
1,05—1,11	2,79	2,7	4. Bestimmung.
1,45—1,57	2,78	2,5	7. Bestimmung.
			Weitere Drosselung, so daß deutlich Atemzüge, 30 pro Minute, auftreten.
2,04—2,10	3,08	3,3	8. Bestimmung.

Versuch 12. 3. XII. 1914.

Taube von 325 g.

Zeit Uhr	CO_2-Gehalt %	O_2-Verbrauch %	Bemerkungen
11,55	—	—	0,25 g Urethan subkutan (0,77 g pro kg Taube). Mäßig tiefe Hypnose, so daß das Tier eben nicht mehr zum Fliegen zu bringen ist.
1,00—1,12	—	—	Operation.
1,15	—	—	Luftdurchleitung unter 10—11 mm Druck; während der ersten Bestimmung deutliche Atembewegungen.
1,30	—	—	Neuregulierung. 15 mm Druck. Nicht ganz apnoisch, wie durch das An- und Abschwellen des Kehlkopfgeräusches festgestellt werden kann.
1,42—1,48	2,2	2,2	2. Bestimmung.
			Neuregulierung. 16—18 mm Druck. Apnoe.
1,54—2,00	1,81	1,8	3. Bestimmung.
2,02—2,08	1,87	1,9	4. Bestimmung.
2,11—2,17	1,82	1,9	5. Bestimmung.

Aus den mitgeteilten Versuchen geht hervor, daß Urethan an Tauben eine deutliche lähmende Wirkung auf das Atemzentrum ausübt. Vorläufig liegt kein Grund vor, diese an einer Tierart bei schwerer Vergiftung gewonnene Erfahrung zu verallgemeinern; immerhin fordert sie zu weiterer Prüfung auf.

Man sieht ferner, daß der Schwellenwert der Kohlensäure mit der Tiefe der Narkose steigt; den Parallelismus zwischen angewendeter Urethanmenge und Erregbarkeit des Atemzentrums zeigt die folgende Zusammenstellung, in die auch Werte aus Versuchen aufgenommen sind, die an einer anderen Stelle dieser Arbeit ausführlich mitgeteilt werden. Versuch 24 (s. u.) ist nicht aufgenommen, weil die Tiefe der Narkose in keiner Weise der angewendeten Urethanmenge entsprach; daß dieser Versuch so ganz aus der Reihe fällt, kann ich mir nur mit der Annahme erklären, daß ein Teil der eingespritzten Urethanlösung wieder an der Injektionsstelle herausgeflossen ist.

Versuch Nr.	Urethan in g pro kg Körpergewicht	Schwellenwert der Kohlensäure in %
12	0,77	1,9
10	0,9	2,8
8	1,0	2,9
26	1,1	3,1
21	1,25	3,0
22	1,25	3,1
25	1,35	3,1
2	1,45	3,3
23	1,5	3,9
18	1,5	4,0

2. Chloralhydrat.

Chloralhydrat wurde in 10%iger Lösung subkutan injiziert.

Versuch 15. 11. XII. 1914.

Taube von 340 g.

Zeit Uhr	CO_2-Gehalt %	O_2-Verbrauch %	Bemerkungen
12,35	—	—	0,1 g Chloralhydrat subkutan.
12,50	—	—	Läßt sich nicht auf den Rücken legen.
12,53	—	—	0,035 g Chloralhydrat subkutan.
1,35	—	—	Die Taube fliegt noch.
1,47	—	—	0,035 g Chloralhydrat subkutan. (Im ganzen 0,5 g pro kg Taube.) Tiefe Hypnose. Bindehaut- und Schmerzreflexe sehr lebhaft.
1,55—2,04	—	—	Operation.

Zeit Uhr	CO_2-Gehalt %	O_2-Verbrauch %	Bemerkungen
2,06	—	—	Beginn der Luftdurchleitung. Regulierung auf Apnoe. 1—2 mm Druck.
2,13—2,19	2,39	2,2	1. Bestimmung.
2,22—2,28	2,38	2,4	2. Bestimmung.
			Weitere Drosselung. Spärliche flache Atemzüge.
2,33—2,40	2,51	2,7	3. Bestimmung.
			Neuregulierung zum Eintritt der Apnoe.
2,54—2,59	2,37	2,2	5. Bestimmung.

Aus dem oben mitgeteilten Versuch 12 geht hervor, daß bei der Taube die Reizschwelle des Atemzentrums unter einem Kohlensäuregehalt der Lungenluft von 2% oder einer diesem Gehalt entsprechenden Kohlensäurespannung des Arterienblutes liegen muß. In dem mitgeteilten Versuch 15 wird das Atemzentrum bei einem Kohlensäuregehalt von 2,4% noch nicht zur Tätigkeit angeregt, seine Erregbarkeit ist also zweifellos herabgesetzt. Daß auch hier, wie beim Urethan, der Erregbarkeitszustand des Atemzentrums eine Funktion der angewendeten Giftmenge ist, darauf deutet der später mitgeteilte Versuch 17 hin.

C. Versuche mit Campherol, Coriamyrtrin und Lobelin.

Um eine Erregung des Atemzentrums durch Gifte nachzuweisen, verfuhr ich folgendermaßen. Durch Einverleibung eines der erwähnten Narkotika, Urethan oder Chloralhydrat, wurde die Erregbarkeit herabgesetzt und der Zustand des Atemzentrums durch Messung des Schwellenwertes der Kohlensäure festgestellt. Nun wurde das zu prüfende Gift beigebracht. Trat darauf schon bei einem geringeren Kohlensäuregehalt die Tätigkeit des Atemzentrums ein, war also der Schwellenwert vermindert, so hatte das Gift entweder die Erregbarkeit des Atemzentrums gesteigert, oder dieses direkt erregt. Im letzteren Falle hätte die Erregung durch das Gift sich zu der durch die Kohlensäure addiert, im ersteren genügte eine kleinere Kohlensäuremenge, um die Tätigkeit hervorzurufen, ohne daß es sich um eine Addition beider Erregungen handelt. Ich will auf diese Frage nicht eingehen, da sie zunächst nur nebensächliche Bedeutung hat.

1. Kampfer.

Über die Respirationswirkung des Kampfers vgl. Alexander-Lewin[1]). Um eine rasch und sicher eintretende Wirkung zu erzielen, verwendete ich Campherol in 2%iger wässeriger Lösung.

Versuch 17. 18. XII. 1914.

Taube von 350 g.

Zeit Uhr	CO_2-Gehalt %	O_2-Verbrauch %	Bemerkungen
12,50	—	—	0,21 g Chloralhydrat subkutan (0,6 g pro kg Taube). Rasch eintretende, mäßig tiefe Narkose. Bindehaut- und Schmerzreflexe vorhanden.
1,57—2,17	—	—	Operation.
2,20	—	—	Beginn der Luftdurchleitung. Regulierung, so daß eben noch leichte Atmung. Druck 3 mm.
2,39—2,49	2,68	2,9	2. Bestimmung.
			Regulierung auf Apnoe.
2,52—2,56	2,55	2,6	3. Bestimmung.
2,58—3,01	2,53	2,6	4. Bestimmung.
			Spontanatmung.
3,03	—	—	40 mg Campherol subkutan.
3,10	—	—	Luftdurchleitung und Regulierung auf Apnoe. Druck etwa 4 mm.
3,17—3,24	2,17	2,4	5. Bestimmung.
			Neuregulierung auf Apnoe.
3,27—3,33	2,13	2,0	6. Bestimmung.
3,38—3,47	1,97	2,1	7. Bestimmung.
3,48—3,52	1,9	2,0	8. Bestimmung.
			Neuregulierung auf Apnoe.
3,55—4,00	1,77	2,0	9. Bestimmung.

Versuch 18. 23. XII. 1914.

Taube von 385 g.

Zeit Uhr	CO_2-Gehalt %	O_2-Verbrauch %	Bemerkungen
11,55	—	—	0,58 g Urethan subkutan (1,5 g pro kg Taube). Ziemlich tiefe Narkose. Reflexe noch vorhanden.

1) Alexander-Lewin, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 27, S. 226, 1890.

Zeit Uhr	CO_2-Gehalt %	O_2-Verbrauch %	Bemerkungen
12,35—12,50	—	—	Operation.
1,10	—	—	Beginn der Luftdurchleitung. Regulierung, so daß eben noch leichte Atmung. Druck 5 mm.
1,16—1,21	4,1	4,2	1. Bestimmung.
1,36	—	—	Neuregulierung, so daß eben Apnoe eintritt.
1,42—1,46	4,03	3,6	3. Bestimmung.
			Neuregulierung auf Apnoe.
1,54—1,57	3,95	3,6	4. Bestimmung.
			Spontanatmung.
2,00	—	—	40 mg Campherol subkutan.
2,08	—	—	Regulierung auf Apnoe. Druck 5 mm.
2,23—2,28	2,68	2,5	6. Bestimmung.
			Neuregulierung auf Apnoe. Druck 6 mm.
2,42—2,46	2,6	2,4	8. Bestimmung.
			Regulierung auf Atmung. Druck 9 mm.
2,50—2,54	3,13	3,0	9. Bestimmung.

In beiden Versuchen zeigt sich eine stark erregende Wirkung des Kampfers auf das Atemzentrum. Die Reizschwelle wird im ersten Versuch von 2,7 auf 1,8%, im zweiten von 4 auf 2,7% Kohlensäure herabgedrückt. Die neunte Bestimmung des Versuchs 18 zeigt übrigens noch, daß ein Kohlensäuregehalt, der vor der Einspritzung des Campherols weit unter dem Schwellenwert lag, nachher als deutlicher Reiz wirkt. Der nächste Versuch (Versuch 19) demonstriert ebenfalls die Erregung des Atemzentrums durch Kampfer. Er zeigt auch das Abklingen der Kampferwirkung und die Wirksamkeit einer zweiten Gabe.

Versuch 19. 30. XII. 1914.

Taube von 325 g.

Zeit Uhr	CO_2-Gehalt %	O_2-Verbrauch %	Bemerkungen
12,08	—	—	0,59 g Urethan subkutan (1,78 g pro kg Taube). Tiefe Narkose. Bindehautreflexe beinahe erloschen.
12,47—12,55	—	—	Operation.

Zeit Uhr	CO_2-Gehalt %	O_2-Verbrauch %	Bemerkungen
1,00	—	—	Beginn der Luftdurchleitung. Regulierung auf Apnoe. Druck etwa 1 mm.
1,05—1,12	3,71	4,9	1. Bestimmung. Da die Taube sehr elend ist, wird — trotzdem der ermittelte CO_2-Wert zweifellos zu niedrig ist — keine weitere Bestimmung vorgenommen.
1,14	—	—	20 mg Campherol subkutan.
1,16	—	—	Luftdurchleitung und Regulierung. Nicht völlig apnoisch. Druck 1—2 mm.
1,21—1,27	3,33	3,7	2. Bestimmung. Neuregulierung eben auf Apnoe. Druck 3 mm.
1,30—1,36	2,11	2,3	3. Bestimmung. Neuregulierung auf Apnoe. Druck 2 mm.
1,44—1,52	2,65	2,6	4. Bestimmung. Spontanatmung.
1,58	—	—	Luftdurchleitung und Regulierung auf Apnoe. Druck 1—2 mm.
2,03—2,07	2,8	2,8	5. Bestimmung. Neuregulierung. Druck 1 mm.
2,12—2,16	2,82	2,9	6. Bestimmung.
2,17	—	—	Während der Luftdurchleitung in Apnoe 20 mg Campherol subkutan.
2,26	—	—	Atembewegungen. Regulierung auf Apnoe. Druck 2 mm.
2,35—2,42	2,07	2,2	7. Bestimmung.
2,44—2,48	2,22	2,3	8. Bestimmung. Versuch abgebrochen. Taube in tiefer Narkose.

2. Coriamyrtin.

Dieses Gift ist von Koeppen[1]) eingehend untersucht worden. Der Verfasser beschreibt auch die Wirkung auf den Respirationsapparat, die sich namentlich in einer Beschleunigung, zuweilen auch Vertiefung der Atmung äußert. Coriamyrtin wurde in wässeriger Lösung unter die Haut gespritzt.

1) Koeppen, M., Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 29, S. 327, 1892.

Versuch 21. 11. I. 1915.

Taube von 360 g.

Zeit Uhr	CO_2-Gehalt %	O_2-Verbrauch %	Bemerkungen
12,00	—	—	0,45 g Urethan subkutan (1,25 g pro kg Taube). Rasch eintretende, ziemlich tiefe Narkose. Bindehaut- und Schmerzreflexe erhalten.
12,43—12,54	—	—	Operation.
1,00	—	—	Luftdurchleitung. Regulierung auf Apnoe. Druck 2 mm. In den beiden ersten Bestimmungen bei 3,21 und 3,42 % CO_2 noch Atembewegungen. Neuregulierung.
1,24—1,29	2,94	2,8	3. Bestimmung.
			Neuregulierung: 5—6 mm Druck.
1,32—1,38	3,02	2,9	4. Bestimmung.
			Spontanatmung.
1,42	—	—	0,1 mg Coriamyrtin subkutan.
1,45	—	—	Durchströmung u. Regulierung auf Apnoe. Druck 3 mm.
1,49—1,54	2,38	2,3	5. Bestimmung.
			Spontanatmung.
1,57	—	—	0,2 mg Coriamyrtin subkutan. Augen halb offen, häufiger Lidschlag.
2,11—2,18	—	—	Leichte Krämpfe.
			Von jetzt ab ist es unmöglich, durch Lufteinblasung noch Apnoe zu erzielen, weil dieselben Schwierigkeiten auftreten, wie in den Normalversuchen (vgl. Vers. 4).

Versuch 22. 12. I. 1915.

Taube von 355 g.

Zeit Uhr	CO_2-Gehalt %	O_2-Verbrauch %	Bemerkungen
11,50	—	—	0,44 g Urethan subkutan (1,25 g pro kg Taube). Rasch eintretende, nicht sehr tiefe Narkose. Schmerzreflexe gut erhalten.
12,40—12,53	—	—	Operation.
1,00	—	—	Beginn der Luftdurchleitung. Regulierung auf Apnoe bei 3 mm Druck.

Zeit Uhr	CO_2-Gehalt %	O_2-Verbrauch %	Bemerkungen
1,14—1,18	3,08	2,9	2. Bestimmung.
1,28	—	—	Neuregulierung auf Apnoe bei 3 mm Druck.
1,35—1,39	3,13	3,0	4. Bestimmung. Spontanatmung.
1,45	—	—	0,15 mg Coriamyrtin subkutan.
1,47	—	—	Luftdurchleitung und Regulierung auf Apnoe. Druck 2—3 mm.
1,58—2,02	2,48	2,5	5. Bestimmung.
2,13	—	—	Neuregulierung. Leise, aber deutliche Atembewegungen. Druck 2—3 mm.
2,20—2,26	2,69	3,0	7. Bestimmung. Beide Augen weit geöffnet, häufiger Lidschlag. Neuregulierung auf Apnoe. Druck 4 mm.
2,39—2,43	2,39	2,1	8. Bestimmung. Versuch abgebrochen. Taube sehr munter.

Versuch 23. 13. I. 1915.

Taube von 325 g.

Zeit Uhr	CO_2-Gehalt %	O_2-Verbrauch %	Bemerkungen
12,15	—	—	0,49 g Urethan subkutan (1,5 g pro kg Taube). Rasch eintretende, tiefe Narkose. Bindehautreflex eben noch auslösbar. Schmerzreflexe erloschen.
12,47—12,55	—	—	Operation.
1,00	—	—	Beginn der Luftdurchleitung. Regulierung auf Apnoe. Druck 4 mm.
1,07—1,14	3,93	3,4	1. Bestimmung. Neuregulierung auf Apnoe. Druck 4 mm.
1,19—1,45	3,81	4,3	2. Bestimmung.
1,48	—	—	Während der Durchleitung 0,2 mg Coriamyrtin subkutan.
1,52	—	—	Wiederbeginn der Atembewegungen. Regulierung auf Apnoe. Druck 4 mm.
2,04—2,10	3,0	3,2	3. Bestimmung. Neuregulierung. Schwache Atmung. Druck 4 mm.

Zeit Uhr	CO_2-Gehalt %	O_2-Verbrauch %	Bemerkungen
2,21—2,27	3,19	3,0	4. Bestimmung. Augen offen, häufiger Lidschlag. Neuregulierung auf Apnoe. Druck 5 mm.
2,34—2,40	2,93	2,7	5. Bestimmung.
2,43—2,46	2,93	3,0	6. Bestimmung. Drosselung der Luftzufuhr, bis deutliche Atembewegungen auftreten.
2,48—2,58	3,3	3,5	7. Bestimmung. Versuch abgebrochen. Taube noch ziemlich munter. Augen wieder geschlossen.

Die beiden letzten Versuche ergeben ein ähnliches Bild wie die Kampferversuche. Durch Coriamyrtin wird der Schwellenwert der Kohlensäure von 3,1 auf 2,4 % bzw. von 3,9 auf 2,9 % heruntergedrückt. Im Versuch 21 war es nach einer größeren Gabe des Giftes, nachdem Krämpfe eintraten, nicht mehr möglich, die Atembewegungen durch Erniedrigung der Kohlensäurespannung zum Verschwinden zu bringen. In den Versuchen 22 und 23 entspricht der Reiz, den das Coriamyrtin ausübt, einer Zunahme der Kohlensäuremenge in der Alveolarluft um 0,7—1 %.

3. Lobelin.

Lobelin ist in chemischer und pharmakologischer Hinsicht von Dreser[1]) eingehend untersucht. In seiner Arbeit findet sich auch eine Reihe von Versuchen, welche die Wirkung dieses Alkaloids auf das Atemzentrum, bestehend in einer Steigerung des Minutenvolumens und Atmungsdruckes, zeigen. Ich verwandte für meine Versuche Lobelinsulfat (Merck), das durch Ausschütteln der angesäuerten wässerigen Lösung mit Äther von harzigen Beimengungen befreit und dann aus sodaalkalischer Lösung in Äther aufgenommen wurde. Die Ätherauszüge wurden mit Wasser gewaschen und im Vakuumexsikkator über Schwefelsäure eingedampft. Das Präparat verursachte, in der Menge von 3 mg einem Kaninchen ins Blut eingespritzt, eine deutliche Beschleunigung und Vertiefung der Atmung.

1) Dreser, H., Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 26, S. 237, 1890.

Versuch 24. 18. I. 1915.

Taube von 310 g.

Zeit Uhr	CO_2-Gehalt %	O_2-Verbrauch %	Bemerkungen
12,40	—	—	0,42 g Urethan subkutan (1,35 g pro kg Taube). Rasch eintretende, wenig tiefe Narkose. Bindehaut- und Schmerzreflexe erhalten.
1,13—1,21	—	—	Operation.
1,25	—	—	Luftdurchleitung und Regulierung auf Apnoe. Druck etwa 1 mm.
1,31—1,38	2,06	2,1	1. Bestimmung.
			Neuregulierung auf Apnoe. Druck wie oben.
1,43—1,52	2,01	2,1	2. Bestimmung.
1,55—2,00	2,06	2,1	3. Bestimmung.
			Drosselung, so daß eben Atemzüge auftreten.
2,02—2,07	2,21	2,3	4. Bestimmung.
			Spontanatmung.
2,10	—	—	0,9 mg Lobelin subkutan.
2,12	—	—	Luftdurchleitung und Regulierung auf Apnoe. Druck etwa 1 mm.
2,13—2,23	1,57	1,3	5. Bestimmung.
			Drosselung, so daß deutliche Atembewegungen auftreten.
2,25—2,33	1,86	1,8	6. Bestimmung.

Versuch 25. 19. I. 1915.

Taube von 360 g.

Zeit Uhr	CO_2-Gehalt %	O_2-Verbrauch %	Bemerkungen
12,25	—	—	0,48 g Urethan subkutan (1,35 g pro kg Taube). Rasch eintretende, nicht sehr tiefe Narkose.
1,11—1,19	—	—	Operation.
1,23	—	—	Luftdurchleitung und Regulierung auf Apnoe. Druck 7 mm.
1,52—1,57	3,11	3,5	3. Bestimmung.
			Neuregulierung auf Apnoe. Druck wie oben.

Zeit Uhr	CO_2-Gehalt %	O_2-Verbrauch %	Bemerkungen
2,00—2,05	3,07	3,4	4. Bestimmung. Regulierung auf deutliche Atmung. Druck 7 mm.
2,10—2,17	3,31	3,8	5. Bestimmung.
2,20	—	—	0,9 mg Lobelin subkutan. Luftdurchleitung und Regulierung auf Apnoe. Druck 5 mm.
2,39—2,42	1,39	1,4	7. Bestimmung. Neuregulierung auf Apnoe. Druck 3 mm.
3,00—3,03	1,94	2,4	9. Bestimmung. Regulierung auf deutliche Atmung. Druck 4 mm.
3,07—3,12	2,03	2,5	10. Bestimmung.

Versuch 26. 20. I. 1915.

Taube von 315 g.

Zeit Uhr	CO_2-Gehalt %	O_2-Verbrauch %	Bemerkungen
12,23	—	—	0,35 g Urethan subkutan (1,1 g pro kg Taube). Rasch eintretende, ziemlich tiefe Narkose, Schmerzreflexe beinahe erloschen.
1,03—1,11	—	—	Operation.
1,15	—	—	Luftdurchleitung und Regulierung auf Apnoe. Druck 3—4 mm.
1,45—1,58	3,12	2,1	3. Bestimmung. Neuregulierung auf Apnoe. Druck 4 mm.
2,02—2,11	3,12	2,5	4. Bestimmung.
2,14	—	—	Während der Durchleitung und Apnoe 0,9 mg Lobelin subkutan.
2,15	—	—	Atembewegungen. Regulierung auf Apnoe. Druck etwa 17 mm.
2,21—2,24	1,21	1,2	5. Bestimmung.
2,28	—	—	0,9 mg Lobelin subkutan. Regulierung auf Apnoe bei 5 mm Druck.
2,33—2,37	1,47	1,3	6. Bestimmung. Drosselung. 48 kräftige Atemzüge pro Minute.
2,39—2,46	1,55	1,3	7. Bestimmung.

Die Lobelinwirkung ist, soweit es sich aus den mitgeteilten Versuchen ergibt, von der des Coriamyrtins nicht wesentlich verschieden.

Die stärkere Wirkung hängt wohl damit zusammen, daß man größere Dosen anwenden kann, ohne daß es zu allgemeinen Krämpfen kommt. Die Erniedrigung der Reizschwelle in den drei Versuchen beträgt von 2% CO_2 auf 1,6%, von 3,1 auf 1,4% und endlich von 3,1 auf 1,2—1,5%.

Zusammenfassung.

1. Die angewandte Methode gestattet an Vögeln eine sichere und scharfe Bestimmung der Kohlensäuremenge der Alveolenluft und damit der entsprechenden Kohlensäurespannung des Blutes, bei welcher einerseits eben Apnoe zustande kommt, und andererseits nach dieser wieder die ersten Atembewegungen auftreten.

2. Dieser »Schwellenwert der Kohlensäure« liegt bei der unvergifteten Taube unter 2%.

3. Durch Urethan und Chloralhydrat läßt sich die Erregbarkeit des Atemzentrums vermindern. Durch Campherol (Kampfer), Coriamyrtin und Lobelin wird es anscheinend direkt erregt, wie durch die Kohlensäure.

VII.

Aus dem Pharmakologischen und Hygienischen Institut
der Universität Marburg.

Über den Sterilisationswert von Katacid und die Bakterienfällung durch Eisenhydroxyd.

Von

P. Köthner.

(Mit 1 Figur.)

In Nr. 34 der Deutschen medizinischen Wochenschrift 1915 habe ich, angeregt durch hiesige maßgebende Personen, über das Ergebnis meiner Nachprüfung von »Katacid-Tabletten« berichtet, welche für die Soldaten im Felde zur Trinkwassersterilisation bestimmt sind.

Dieser Bericht soll zunächst ergänzt werden durch die beigegebene Photographie von sieben Agarkulturen, welche den augenscheinlichen Beweis bringen für die Unzulänglichkeit der Katacid-Tabletten. Die Zahlen bedeuten die Minuten der Einwirkung des nach Vorschrift angewandten Mittels auf Wasser, das durch Typhusbazillen verunreinigt war. Man sieht, daß selbst nach 45 Minuten noch nicht alle Typhuskeime abgetötet sind, während die Vertriebsfirma[1]) behauptet, daß schon nach 15 Minuten alle Krankheitskeime abgetötet sind und das Wasser dann ohne jede Gefahr für die Gesundheit trinkbar sei.

Der hier illustrierte Versuch ist im Verlauf weiterer Untersuchungen wohl ein dutzendmal mit stets gleichem Ergebnis wiederholt worden.

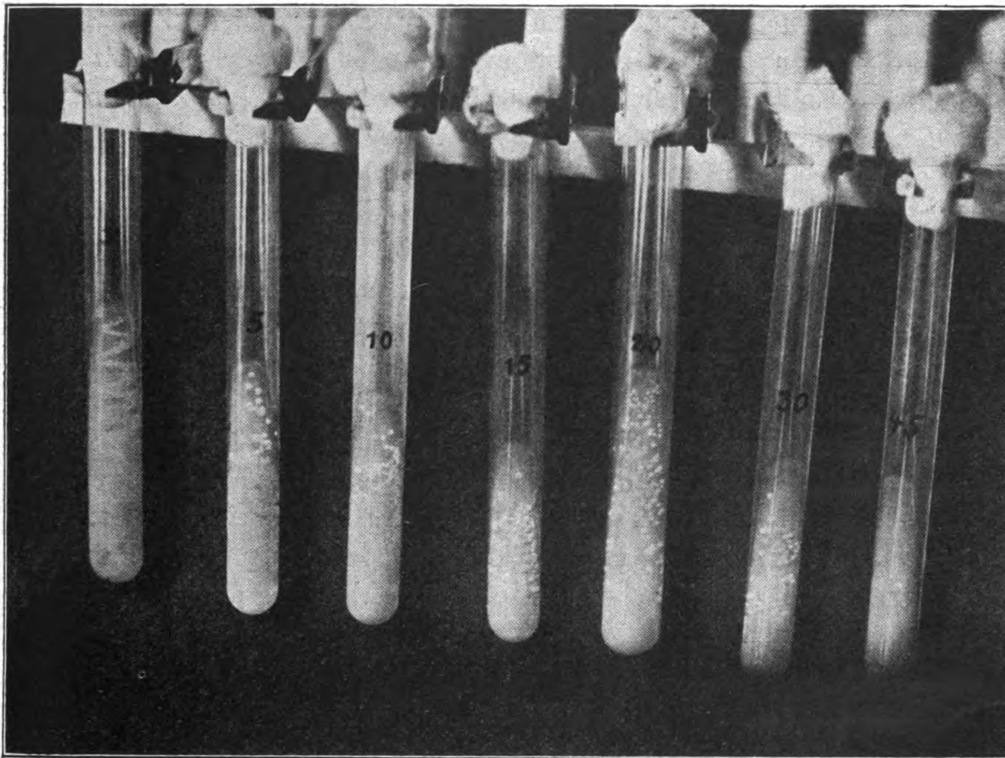
Die Angelegenheit wäre damit erledigt, wenn die genannte Firma ihre unzutreffende Behauptung nicht durch eine wissenschaftliche Untersuchung stützen würde, welche von Dr. Hugo Strauß in

---

1) Chemische Industrie Plitt, Berlin W. 50, Breslau 9.

Halle a. S. im dortigen Hygienischen Institut der Universität ausgeführt wurde[1]).

Wenn das Vertrauen, welches die Industrie auf wissenschaftliche Untersuchungen setzt, ausnahmsweise einmal getäuscht wird, wie im vorliegenden Falle, so wird die Nachprüfung einer solchen Untersuchung notwendig; nicht etwa um den betreffenden Experimentator bloßzustellen, sondern im Gegenteil: ihn durch Aufdeckung vielleicht schwer erkennbarer Fehler seiner Methode zu entlasten und die wissenschaftlichen Methoden sicherer zu begründen.



Ich unternahm deshalb die Nachprüfung der von Strauß angewandten Methode, in der Erwartung, die Zuverlässigkeit seiner individuellen Arbeitsweise retten zu können, so daß sein irreführend günstiges Ergebnis nur der angewandten Methode zur Last fiel.

Die Methode von Strauß zur Prüfung des Sterilisationswertes seines Mittels ist die folgende: je 1 Liter des infizierten und dann mit

1) Veröffentlicht in: Medizinische Klinik 1915, Nr. 19, S. 3—8, unter dem Titel: »Versuche über Trinkwassersterilisation, ein Beitrag zur Bekämpfung der epidemischen Darmkrankheiten im Felde«.

dem Mittel desinfizierten Wassers »wurde nach Ablauf der Versuchszeit (NB. gemeint ist: nach Ablauf der Einwirkungszeit des Mittels) mit je 10 ccm Krystallsoda (1 : 10) und Eisenchloridlösung (1 : 5) versetzt, und aus dem durch schnelle Filtration gesonderten Niederschlage je 2 Ösen auf Drygalski-Platten gestrichen«.

Diese Angaben sind unklar, geben aber bei möglichst zwangloser Deutung Anhaltspunkte für ein irreführend zu günstiges Resultat.

Zunächst: was heißt »schnelle Filtration«? ist Filtration unter vermindertem Druck gemeint? oder nur Filtrieren durch ein großes Faltenfilter? — Es war nötig, die Zeit anzugeben, welche die Filtration in Anspruch genommen hatte. Diese Zeit hätte addiert werden müssen zu der angegebenen Einwirkungszeit des Sterilisationsmittels, welches also nicht z. B. 15 Minuten, sondern 15 + x Minuten eingewirkt hatte. Denn bei allen chemischen Fällungen, hier $Fe(OH)_3$, haften und konzentrieren sich die gelösten Reagenzien im Niederschlage, in unserem Falle entweder Soda oder Eisenchlorid und — in jedem Falle — mindestens Kochsalz, je nachdem ein Überschuß von dem einen oder dem anderen Reagens oder genau äquivalente Mengen beider zersetzt waren. Jeder dieser Stoffe aber hat desinfizierende Eigenschaften; Chloride wirken bekanntermaßen auch in großen Verdünnungen stark fördernd bei der Keimtötung. Solche bakterizide Nachwirkung hätte kontrolliert und berücksichtigt werden müssen. — Demnach waren die Versuchsbedingungen in Wirklichkeit einer keimtötenden Wirkung günstiger als sie Strauß annahm. Trotzdem aber genügt die Berücksichtigung dieses Faktors, wie unten gezeigt werden wird, nicht zur Erklärung der von Strauß mitgeteilten guten Wirkung des Mittels.

Ferner ist auffallend, daß Strauß nicht angibt, wieviel von der Eisenchloridlösung 1 : 5 er verwendet, obwohl dies sehr wichtig ist. Sollte er, was man aus dem betreffenden Satz noch am ehesten herauslesen kann, auf 10 ccm Soda- 10 ccm $FeCl_3$-Lösung zugegeben haben, so hätte er gar keine Fällung mehr erhalten (vgl. S. 127) und einen mehr als dreifachen Überschuß angewandt, wodurch die Vermutung, daß Strauß Faktoren unbeachtet ließ, welche die bakterizide Wirkung seines Mittels unkontrolliert erhöhen, eine weitere Stütze finden würde. Die unten mitgeteilten Versuche bestätigen das, ergeben aber nicht so günstige Resultate, wie sie Strauß erhielt.

Die bisherigen Einwände sind nur gegen die Methode gerichtet, nicht gegen die Gewissenhaftigkeit des Experimentators, wenn auch bei derart verantwortlichen Untersuchungen die Anwendung mehrerer Methoden, bzw. einer erprobt einwandfreien Methode zu fordern wäre.

Was soll man aber dazu sagen, daß Strauß eine Tabelle veröffentlicht, deren 48 Daten nach seiner Methode überhaupt nicht erhalten werden konnten, weil die Methode aus chemischen Gründen hier versagt. — Überdies enthält gerade diese Tabelle die entscheidenden Werte, gibt die bakterizide Wirkung gerade desjenigen Mittels, bzw. Komposition, das Strauß vor den anderen bevorzugt und das für die Katacid-Tabletten des Handels Verwendung gefunden hat.

Die betreffende »Tabelle IV« von Strauß (a. a. O., S. 6) sieht so aus:

IV. Desinfektionsversuche mit 0,01 % Katalase und 0,25 % wasserfreier Zitronensäure in Flußwasser.

	Bakterienart:											
	Bakterium coli			Bakterium typhi			Cholera-vibrionen			Bakterium dysenteriae		
	Zeit der Entnahme in Minuten:											
	5	10	15	5	10	15	5	10	15	5	10	15
1 % = 0,36 % H_2O_2	+	+	0	+	0	0	+	0	0	+	0	0
0,5 % = 0,18 % »	**+**	**+**	**+**	**+**	**0**	**0**	**+**	**+**	**0**	**+**	**+**	**0**
0,25 % = 0,09 % »	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0
1,125 % = 0,045 % »	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Sie gibt Aufschluß über die bakterizide Wirkung einer Mischung von Karbamid-H_2O_2 mit Katalase und Zitronensäure; + bedeutet: gewachsen, 0: abgetötet. Die durch fetten Druck hervorgehobene Konzentration dieser Mischung ist diejenige, welche Strauß für »praktisch befriedigend« hielt und für die Katacid-Tabletten des Handels empfohlen hatte.

Versucht man nun, gemäß der Vorschrift von Strauß, in der Lösung dieser Mischung durch die »10 ccm Soda 1 : 10 und Eisenchlorid 1 : 5« eine Fällung von $Fe(OH)_3$ zu erzielen, so überzeugt man sich zunächst, daß schon deshalb nichts ausfällt, weil die Lösung dann noch sauer ist. Es werden allein zur Neutralisation der Säure 51 ccm der Sodalösung verbraucht. Man mag annehmen, daß diese Angabe vergessen worden ist, da sie eine Selbstverständlichkeit enthielte. Aber man bekommt ja überhaupt keine Fällung von Eisenhydroxyd; selbst dann nicht, wenn man die Säure vorher neutralisiert hat, da es Zitronensäure ist, deren Salze die Fällung von Eisenhydroxyd selbst in stark alkalischer Lösung bekanntermaßen ver-

hindern. Es entsteht, je nach der Menge der zugesetzten Soda, eine hellgrüne oder tiefbraune klare Lösung, aus der sich durch Filtrieren oder Zentrifugieren keine Spur Eisenhydroxyd absondern läßt. Wenn Bakterien in der Lösung sind, bleiben nur diese auf dem Filter zurück.

Da somit die Methode, die Bakterien bei Gegenwart von Zitronensäure in Eisenhydroxyd niederzuschlagen, keinen Zweck hat, ja unmöglich ist, so bleibt es zunächst rätselhaft, wie Strauß zu den 48 Werten seiner Tabelle IV gelangt ist. Entweder hat er die Nichtfällung von Eisenhydroxyd übersehen, oder er hat in diesen Fällen auf den Zusatz von Eisenchlorid und Soda verzichtet. In beiden Fällen wären die Versuchsbedingungen mildere als er sie annimmt, die Resultate müßten besser ausfallen, als sie werden können, wenn jene scharfen Bedingungen wirklich vorliegen, die er für seine Versuche in Anspruch nimmt.

Diese Folgerung, zu der man schon beim Durchlesen der Veröffentlichung auf verschiedenen Wegen gelangen kann, wird im folgenden durch Experimente gestützt werden.

Angesichts der Verantwortung, welche bei der Bearbeitung und Propagierung eines Mittels zur Seuchenbekämpfung ganz besonders groß ist, erscheint es nach dem Mitgeteilten fraglich, ob Strauß dieser großen Verantwortung gerecht geworden ist; sein Mittel ist nicht nur unzureichend für die behauptete Wirkung; es erscheint auch nicht einmal zureichend, falls man die zu beanstandende Untersuchungsmethode von Strauß als einwandfrei annimmt. Und besonders schwer fällt gegen ihn ins Gewicht die Unklarheit und Unvollständigkeit in der Mitteilung seiner Versuchsbedingungen, das gänzliche Fehlen von Angaben gerade über die entscheidenden Versuche.

Experimenteller Teil.

I. Zusammensetzung der Katacid-Tabletten.

Die Tabletten sollen nach Strauß enthalten: H_2O_2 : 0,45 g (= 1,25 g Peraquin[1]); Zitronensäure: 0,625 g; Katalase: 0,025 g pro Tablette; Gewicht: 1,9 g. Sie enthalten tatsächlich im Mittel nur: H_2O_2 : 0,4 g (= etwa 1 g Peraquin); Zitronensäure: 0,53 g (in einem Falle nur 0,2 g), das Gewicht einer Tablette schwankt zwischen 1,2 und 1,6 g. Katalase, welche den Zweck hat, das überschüssige

1) Peraquin-fest ist ein Name für Karbamid-H_2O_2. Das Präparat stammt von der Firma Dr. Georg Henning, Berlin.

Wasserstoffsuperoxyd zu zerstören, war nur in einer der Proben noch in aktiver Form vorhanden, was an dem starken Schäumen erkannt wurde. Mit dieser besten Probe war das auf der Photographie fixierte schlechte Ergebnis erhalten worden. Die anderen Tablettenproben schäumten beim Auflösen in Wasser nicht; also war die Katalase entweder durch die Zitronensäure der Tablette zerstört gewesen, oder hatte sich durch langsame Zersetzung des H_2O_2 im Peraquin der Tablette erschöpft. Der Titer der kalten Permanganatlösung blieb übrigens während einer halben Stunde beständig, während er sich bei Gegenwart organisierter Substanz langsam ändert.

Die Folge dieses Fehlens aktiver Katalase ist, daß das Wasser nach Behandlung mit Katacid-Tabletten noch nach 3 Stunden den unangenehm kratzenden, metallischen Geschmack des Wasserstoffsuperoxyds hat, zum Durstlöschen also schlecht geeignet ist, abgesehen davon, daß es noch Krankheitskeime enthalten kann. Ein Liter von so behandeltem Wasser kostet übrigens 30 Pf. (!)

In Anbetracht der nicht ganz nach der Straußschen Vorschrift ausgefallener Zusammensetzung der Tabletten mußte zunächst festgestellt werden, ob diese Abweichungen einen Einfluß auf die bakterizide Wirkung haben.

Es wurden deshalb die Komponenten von Katacid einzeln abgewogen; nach Vorschrift von Strauß: pro Liter Wasser 5 g Peraquin-fest und (2,5 g Zitronensäure, wasserfrei) 2,7 g Zitronensäure $+ 1\,H_2O$. Katalase konnte weggelassen werden, ohne Beeinträchtigung des Resultats befürchten zu müssen, da, wie erwähnt, die Tabletten mit Katalase nicht besser wirken als die, in welchen dieselbe zerstört gewesen war, und da auch Strauß bei Gegenwart von Katalase keine merklich besseren Wirkungen erzielen konnte. Übrigens habe ich gelegentlich anderer Untersuchungen den Nachweis führen können, daß der aus Superoxyden entwickelte molekulare Sauerstoff für sich allein überhaupt keine bakterizide Wirkung ausübt.

5 g Peraquin-fest und 2,5 g Zitronensäure (wasserfrei) wurden also in 1 Liter Wasser gelöst, das mit $^1/_1$ Kultur von B. typhi infiziert war. Nach 5, 10 und 15 Minuten wurde die Zitronensäure mit Soda neutralisiert bis zur lackmusalkalischen Reaktion und dann je eine Öse auf Agar ausgestrichen. Nach 20 Stunden Bebrütungszeit bei 37° war zwar eine geringe Hemmung des Wachstums gegenüber der Kontrolle zu erkennen; aber auch nach 15 Minuten Einwirkungszeit war der Agar noch flächenartig mit Kolonien bedeckt, genau so, wie z. B. auf der Photographie im Röhrchen »15«, dessen Kolonien nach Behandlung des Wassers während 15 Minuten mit fertigen Katacid-Tabletten gewachsen waren, welche aktive Katalase enthielten.

Um jeden Zweifel auszuschließen, wurden die nach der betreffenden Einwirkungszeit noch gewachsenen Typhuskolonien durch Agglutinationsversuche indentifiziert. Ein hochwertiges Immunserum agglutinierte die betreffenden Typhusbazillen bis zur Titergrenze, während die Kontrolle (Kochsalzlösung) homogen blieb[1]).

Die hier folgende kleine Tabelle soll das Ergebnis etwas übersichtlicher wiederholen:

Sterilisation durch: pro Liter	5 g Peraquin (= 1,8 g H_2O_2); 2,5 g Zitronensäure			
Infizierung durch	1/1 Kultur Bakterium typhi			
Nach 5 bzw. 10 bzw. 15 Minuten Zitronensäure mit Soda genau neutralisiert. Je 1 Öse auf Agar 20 Stunden bei 37°	nach Einwirkung von Minuten			
	5	10	15	Kontrolle
Ergebnis	+	+	+	+
Strauß fand	+	0	0	?

Dieses negative Ergebnis gibt zunächst über das Gewünschte Aufschluß: die etwas andere und schwankende Zusammensetzung der Tabletten veranlaßt keine wesentliche Änderung der Sterilisationswirkung. Es beweist aber ferner, daß man unter Bedingungen, welche den von Strauß gewählten möglichst angepaßt sind, nicht ein gleich günstiges Resultat erhält; denn Strauß konstatierte nach nur 10 Minuten Einwirkungszeit bereits völlige Abtötung von Typhusbazillen.

Was die »möglichste« Anpassung an die von Strauß gewählten Bedingungen betrifft, so ist damit gesagt, daß seine ungenauen Angaben eine »vollkommene« Anpassung nicht ermöglichen. Nur in zwei Punkten könnte man seine Arbeitsbedingungen[2]) noch genauer nachahmen: 1. indem man die entnommenen Proben, anstatt auf Agar, wie er auf Drygalskiplatten ausstreicht, was aber gewiß eine belanglose Änderung ist: 2. indem man die von ihm benutzte Typhuskultur verwendet hätte, welche vielleicht nur geringe Widerstandsfähigkeit besitzt, da er sie weniger widerstandsfähig fand als seine Choleravibrionen, während im allgemeinen die letzteren viel leichter abgetötet werden können als Typhusbazillen.

---

1) Ausgeführt von Fr. Keiser im Untersuchungsamt für ansteckende Krankheiten in Marburg.

2) Vgl. oben S. 119, 120.

Dies ist eine der Möglichkeiten, welche Strauß zur Erklärung seiner günstigen Ergebnisse heranziehen könnte. Ob sie stichhaltig bleiben wird, ist allerdings fraglich; denn bei einem später zu beschreibenden Versuch 9, Tabelle C, arbeitete ich mit zwei verschiedenen Typhusstämmen; das Ergebnis aber mit dem sonst nicht benutzten Typhus 1498 fiel noch mehr zu ungunsten von Strauß aus. — Im übrigen waren meine Versuchsbedingungen insofern mildere, als die von Strauß, als ich anstatt zwei Ösen stets nur eine Öse zur Prüfung entnahm, und zwar aus den im ganzen Liter verteilten Bakterien, während Strauß dieselben durch Filtrieren gesammelt hatte. Also kamen bei meinen bisherigen Versuchen erheblich viel weniger Bakterien auf den Nährboden, wodurch die möglicherweise größere Widerstandsfähigkeit meiner Typhuskulturen wahrscheinlich ausgeglichen war.

Eine andere Möglichkeit für die günstigen Ergebnisse von Strauß ist bereits im ersten Teil dieser Arbeit besprochen worden und soll hier genauer untersucht werden. Sie betrifft die fördernde Wirkung der nachträglich zugesetzten Reagenzien auf die Keimtötung, und die mögliche Nachwirkung derselben während der zur Filtration benötigten Zeit. Dadurch kann die endliche bakterizide Wirkung des Mittels besser erscheinen, als sie ohne diese helfenden Faktoren tatsächlich ist.

II. Prüfung der Untersuchungsmethode für die Katacid-Tabletten von Strauß.

Aus der etwas unklaren Mitteilung von Strauß[1]) ist nicht ersichtlich, wieviel Eisenchlorid er zum Niederreißen der Bakterien im Eisenhydroxyd-Niederschlage verwendet. Obwohl diese Fällung bei Gegenwart der in den Katacid-Tabletten enthaltenen Zitronensäure gar nicht entsteht[2]), so kam sie doch bei den anderen Versuchsreihen von Strauß in Betracht, bei denen keine Zitronensäure Verwendung fand. Es war daher von Interesse die Fällungsbedingungen quantitativ zu ermitteln.

Die Methode der Fällung der Bakterien mit Eisenhydroxyd ist nur dann annähernd einwandfrei, wenn genau äquivalente Mengen der Reagenzien angewendet werden, so daß nach der Fällung nur Kochsalz in der Lösung ist. Es wurde ermittelt, daß 10 ccm einer 1 : 10-Lösung von krystallisierter Soda 3,8 ccm einer empirischen Lösung Eisenchlorid (etwa 1 : 10) äquivalent sind (theoretisch für wasserfreies $FeCl_3$: 1,893 ccm in Lösung 1 : 5).

1) Vgl. oben S. 119, 120.
2) Vgl. oben S. 121.

5 ccm einer vorrätigen Sodalösung verbrauchten im Mittel 19,1 ccm einer $^1/_5$ n-Schwefelsäure; sie enthielt demnach 10,9 g krystallisierte Soda in 100 ccm Lösung. Um sie genau 1 : 10 zu machen, wurden auf 100 ccm derselben 9 ccm Wasser zugesetzt.

10 ccm dieser Lösung wurden mit 3 ccm einer frisch bereiteten Eisenchloridlösung versetzt, verdünnt, vom $Fe(OH)_3$ abfiltriert und mit $^1/_{10}$ n-Salzsäure titriert. Von dieser wurden im Mittel 14,7 ccm verbraucht; demnach bleiben nach der Fällung noch 0,21 g $Na_2CO_3 + 10$ aq übrig. Genaue Neutralität wurde erreicht, wenn auf 10 ccm der Sodalösung 3,8 ccm der enpirischen Eisenchloridlösung angewandt wurden: auf 1 g $Na_2CO_3 + 10$ aq : 0,379 g $FeCl_3$.

Dieses Äquivalenzverhältnis von Soda zu Eisenchlorid muß also eingehalten werden, wenn man die Methode zur Fällung von Bakterien anwenden will. Wenn man aber untersuchen will, welchen etwa fördernden Einfluß auf die Keimtötung ein Überschuß an Eisenchlorid hat, was für die Prüfung der Methode notwendig ist, so muß nunmehr festgestellt werden, wieviel Eisenchlorid man im Überschuß zusetzen darf, ohne dadurch die Fällung von Eisenhydroxyd zu verhindern. Die Grenze liegt ziemlich nahe oberhalb der Äquivalenz: zu 10 ccm Sodalösung 1 : 10 darf man nicht mehr als 5 ccm der Eisenchloridlösung zusetzen, wenn noch ein Niederschlag von $Fe(OH)_3$ entstehen soll:

10 ccm der Sodalösung, entsprechend 1 g $Na_2CO_3 + 10$ aq. gaben:

- mit 8 ccm der Eisenchloridlösung einen Niederschlag, der sich wieder löste;
- mit 7,6 ccm (0,757 g $FeCl_3$) der Eisenchloridlösung eine klare dunkle Lösung;
- mit 5,0 ccm (0,502 g $FeCl_3$) der Eisenchloridlösung einen Niederschlag und gelbes Filtrat;
- mit 3,8 ccm (0,379 g $FeCl_3$) der Eisenchloridlösung einen Niederschlag und farbloses Filtrat.

Mit 5 ccm hat man also einen Niederschlag und Überschuß an Eisenchlorid (etwa 0,1 g).

Die kleine Tabelle liefert gleichzeitig den Nachweis, daß Strauß auf 10 ccm Soda nicht 10 ccm seiner Eisenchloridlösung angewandt haben konnte, obwohl dies die zwangloseste Deutung seiner Angabe ist[1]; denn in dem Falle hätte er gar keine Fällung von Eisenhydroxyd erhalten, selbst bei Untersuchung derjenigen Mittel nicht, die keine Zitronensäure enthielten.

---

1) Vgl. S. 120.

Damit sind die Daten gegeben, welche für die Nachprüfung der Methode in Betracht kommen. Die Methode kann natürlich nur verwertet werden, wenn keine Salze organischer Säuren oder andere Stoffe in der Lösung sind, welche die Fällung von Eisenhydroxyd verhindern. Dies ist aber der Fall bei Katacid-Tabletten. Hier ist der Zusatz: gleichgültig welcher Mengen von Soda und Eisenchlorid, unangebracht, weil die Zitronensäure in jedem Falle die Fällung verhindert, welche die Bakterien niederreißen soll.

Trotzdem war es notwendig, genau nach der von Strauß angegebenen Methode zu verfahren, um die so erhaltenen Resultate mit den seinen vergleichen zu können. Denn, da Strauß diese Methode angibt, muß zunächst angenommen werden, daß er auch danach gearbeitet hat. Die Ergebnisse dieser Nachprüfung sind in den Tabellen A und B zusammengestellt.

Tabelle A. Je 4 Katacid-Tabletten wurden in je 1 Liter Wasser gelöst, welches mit je einer ganzen Aufschwemmung einer Schrägagarkultur von B. typhi infiziert war. Vor Zugabe der Tabletten war zur Kontrolle eine Öse auf Agar ausgestrichen worden. Nach 15 Minuten Einwirkung wurde wieder je eine Öse auf Agar abgeimpft. Bis hierhin sind die Versuche eine Wiederholung der früher ausgeführten; sie ergeben, wie die + Zeichen in der zweiten Reihe der Tabelle zeigen, das bereits festgestellte, fast ungestörte Weiterwachsen der Bakterien. Wenn Strauß ebenso verfahren hätte, ohne seine Zusätze zu machen, wäre er voraussichtlich ebenfalls zu einem ungünstigen Resultat gekommen.

Nunmehr aber, nach 15 Minuten, wurden die Zusätze gemacht. Das Wasser in Versuch I erhielt einen Überschuß von Soda: auf 0,25 g Soda 0,05 g Eisenchlorid; bei Versuch II kamen äquivalente Mengen zur Verwendung: auf 0,25 g Soda 0,10 g Eisenchlorid; Versuch III erhielt den erprobten Überschuß von Eisenchlorid: auf 0,25 g Soda 0,13 g Eisenchlorid. Es soll noch einmal hervorgehoben werden, daß diese genauen Abmessungen hier keinen Sinn haben, da eine Fällung von Eisenhydroxyd gar nicht eintritt, die Lösungen vielmehr nur eine grüne Färbung annehmen. Die Lösungen bleiben überdies zitronensauer, weil die von Strauß angegebenen 10 ccm = 1 g Soda nicht annähernd zur Neutralisation ausreichen. Bei diesen ersten drei Versuchen war aber nur der vierte Teil dieser Sodamenge angewandt worden. Dies geschah in der Absicht, über die untere Grenze der Beeinflussung der Sterilisation durch Soda und Eisenchlorid Aufschluß zu erhalten.

Je $^1/_2$ Liter wurde nach im ganzen 18 Minuten durch ein großes Filter filtriert, von den verbleibenden halben Litern wurden Proben zentrifugiert. Von den Bakteriensedimenten wurde nach 25—30 Minuten Gesamteinwirkungszeit (das Filtrieren und Zentrifugieren nahm etwa 9 Minuten in Anspruch) je eine Öse auf Agar überimpft. Nach 20 Stunden bei 37° im Brutschrank zeigte sich in allen Agarröhrchen merklich gleiches Wachstum der Bakterien; ein irgendwie beachtenswerter Unterschied konnte nicht beobachtet werden. Nur gegenüber der ersten Kontrolle waren alle etwas gehemmt.

Daraus ist zu schließen, daß die angewandten Mengen Eisenchlorid in zitronensaurer Lösung die Keimtötung von B. typhi nicht einmal nach 30 Minuten Einwirkungszeit wesentlich fördern. — Durch Zusatz solcher Mengen zwecks vermeintlicher (!) Bakterienfällung konnte Strauß also seine günstigen Resultate nicht erhalten haben.

Um Strauß aber vollkommen gerecht zu werden, mußte noch die Möglichkeit zugegeben werden, daß er, ohne freilich dies mitzuteilen, die Zitronensäure neutralisiert habe vor Zugabe der Fällungsmittel, welche jedoch keine Fällung bewirken (!). — Deshalb wurde bei einem weiteren Versuch IV die Zitronensäure zunächst durch 37,2 ccm Sodalösung genau neutralisiert und dann 5 ccm Eisenchlorid und 10 ccm Sodalösung zugegeben, also ein Überschuß von Eisenchlorid, weil davon eine günstige Beeinflussung des Resultates erwartet wurde. Weil aber die Lösung noch hellgrün war und von einer solchen, bereits untersuchten, keine Verbesserung des Resultates erwartet wurde, so gab ich noch so viel Sodalösung zu, bis die Lösung eine braune Farbe angenommen hatte: etwa 40 ccm. In einer solchen Lösung ist zitronensaures Natron, Soda und kolloidales Eisenhydroxyd. Beim Filtrieren und Zentrifugieren blieben wieder nur die in der Farbe unveränderten Bakterien zurück, von denen je eine Öse nach insgesamt 30 Minuten auf Agar ausgestrichen wurde. — Hier war, nach 30 Minuten Einwirkungszeit, eine völlige Abtötung erreicht, sowohl in der filtrierten, wie in der zentrifugierten Probe, während ohne die Zusätze noch nach 45 Minuten Einwirkungszeit keine vollkommene Abtötung erreicht worden war (vgl. die Photographie). Die Ursache für diese nachträgliche Keimtötung ist, wie später nachgewiesen wurde, das zitronensaure Eisen.

Es ist nun aber mehr als fraglich, ob Strauß derartige Bedingungen eingehalten habe. Denn sein Sterilisationsmittel würde ja diese Zusätze, welche nur der Prüfung dienen sollen, für sich selbst beanspruchen müssen, um zu wirken; ferner wäre Aussehen und Geschmack unmöglich für Trinkwasser, und schließlich wäre

die Zeit, welche solch ein Mittel zur Keimtötung braucht, unzweckmäßig lang. — Aber wie dem auch sei: dieser eine günstig verlaufene Versuch gibt noch nicht die gewünschte Aufklärung.

Da es bei diesen an sich ja nutzlosen Versuchen allein darauf ankam, die Bedingungen herauszufinden, unter denen die guten Resultate von Strauß möglich erscheinen, so war mit den bisher vorwiegend schlechten Resultaten dem Zweck nicht gedient.

Es mußte deshalb noch eine weitere Versuchsreihe angesetzt werden, bei der die Arbeitsweise von Strauß noch genauer nachgeahmt, im übrigen aber die Bedingungen möglichst gemildert wurden.

Tabelle B. Für die vier Versuche V bis VIII dieser Tabelle wurden nicht die in ihrer Zusammensetzung schwankenden Katacid-Tabletten angewandt, sondern deren Bestandteile Peraquin-fest und Zitronensäure, in den von Strauß vorgeschriebenen Mengen. Über die Bedeutungslosigkeit der außerdem in den Tabletten enthaltenen Katalase ist oben (S. 123) das Notwendige gesagt worden.

Um ein gutes Resultat zu erzwingen, wurde hier, anstatt mit $^1/_1$ Kultur von B. typhi je 1 Liter Wasser nur mit $^1/_4$ Kultur infiziert; das Wasser war dadurch kaum sichtbar getrübt.

Nach 15 Minuten Einwirkungszeit wurden wieder die für die Bakterienfällung zwecklosen Zusätze gemacht, von denen aber eine spezifische Sterilisationswirkung vermutet wurde. — Diesmal kam genau die von Strauß angegebene Menge Soda: 1 g, zur Verwendung. Eisenchlorid, über dessen Menge er keine Angaben macht, wurde bei V in solchem Verhältnis zugesetzt, daß, falls keine Zitronensäure vorhanden wäre, eine Fällung von Eisenhydroxyd in einem Überschuß von Soda erfolgt wäre, bei VI Fällung und Äquivalenz, bei VII Fällung in einem Überschuß von Eisenchlorid. Eines von diesen drei Verhältnissen mußte ja Strauß angewandt haben, falls er überhaupt die von ihm angegebene Methode benutzt hatte. — Die in verdünnten Lösungen zugesetzten Substanzmengen enthielten genau die in der Tabelle angegebenen Mengen in Gramm. Nachdem derart ein möglichst günstiges Resultat vorbereitet war, zeigte sich, daß das Katacid ohne die Zusätze von Soda und Eisenchlorid nach 15 Minuten das Wachstum der Typhusbazillen erheblich gehemmt hatte; es waren nur noch rund 100 Kolonien aufgegangen, während in dem Kontrollagarröhrchen etwa 500 gewachsen sein mochten; genau zählbar waren sie nicht. Gleichwohl: 100 Kolonien ist eine nicht zu vernachlässigende Menge, die bei Wiederholung des Versuchs um 30—40 nach oben oder unten schwanken mag, aber nie bis auf vereinzelte Kolonien, die vielleicht vernachlässigt werden

könnten, herabgedrückt werden wird. Strauß dagegen konstatierte schon nach 10 Minuten Entwicklungszeit Abtötung aller Keime. Sein Mittel also ist unter gar keinen Umständen zu retten. Dieser widersprechende Befund klärte sich aber jetzt durch die Wirkung der Zusätze auf. Denn, nachdem diese gemacht waren und die Zeit verstrichen war, welche für das (überflüssige) Filtrieren in Betracht kommt, zeigte sich die Zahl der aufgegangenen Kolonien zum Teil ganz erheblich vermindert.

Von den 100 Kolonien, welche das Mittel selbst innerhalb 15 Minuten und, wie früher (vgl. die Photographie) nachgewiesen, auch innerhalb 30 Minuten nicht abzutöten vermochte, wurden durch die Zusätze während weiterer 15 Minuten, je nach deren Verhältnis 60—80 Keime abgetötet, und nach 30 Minuten Einwirkung der Zusätze, im ganzen nach 45 Minuten, war überall völlige Keimfreiheit festzustellen. — Ohne Zweifel also begünstigen die Zusätze irreführend das Resultat.

Ein Überschuß an Eisenchlorid über diejenige Menge, welche der Formel: $3\,Na_2CO_3 + 2\,FeCl_3 + 3\,H_2O = 6\,NaCl + 2\,Fe(OH)_3 + 3\,CO_2$ entspricht, wirkt bei $1^0/_{00}$ Soda am günstigsten: VII (zwei Kolonien). Im allgemeinen scheint die bakterizide Wirkung bei gleichbleibender Sodamenge mit steigenden Mengen Eisenchlorid zu wachsen. Dieser Steigerung ist übrigens, wie oben (S. 126) nachgewiesen, eine enge Grenze gesetzt, falls man, natürlich nur möglich im Falle der Abwesenheit von Zitronensäure, gleichzeitig eine Fällung von Eisenhydroxyd erzielen will.

In Versuch VIII wurde, wie in IV, die Zitronensäure des Katacids neutralisiert und dann noch so viel Soda zugesetzt, bis eine braune Lösung von kolloidalem Eisenhydroxyd entstand, in welcher das Wasserstoffsuperoxyd des Katacids kräftig zersetzt wird. Nach einigen Stunden wird die Lösung wieder gelb. Auch in diesem Falle war eine starke bakterizide Wirkung zu beobachten: es blieben von den 100 Kolonien nach 15 Minuten Einwirkung nur fünf übrig, nach 30, im ganzen 45 Minuten, gar keine. In diesem Falle ist die Wirkung nicht, wie bei VII, auf Eisenchlorid, sondern auf das zitronensaure Eisen bzw. auf das kolloidale Eisenhydroxyd zurückzuführen, wie weiter unten nachgewiesen ist.

Aus diesen Ergebnissen kann man ziemlich genau die Arbeitsweise von Strauß ableiten. — Neutralisiert hat er seine Zitronensäure nicht, weil er einen Zusatz von nur 1 g Soda vorschreibt, während zur Neutralisation von 2,5 g Zitronensäure 5,1 g nötig sind. Die Ergebnisse der Versuche IV und VIII kann er also

nicht zu seinen Gunsten in Anspruch nehmen, wohl aber das relativ günstigste Ergebnis von Versuch VII. Strauß hatte zur vermeintlichen Fällung der Bakterien ohne Frage einen Überschuß von Eisenchlorid angewandt. Denn es ist wohl möglich, daß bei Wiederholung dieses Versuches VII gelegentlich einmal, an Stelle der zwei, gar keine Kolonien aufgehen; diese zwei Kolonien beweisen wenig. Überdies hat er vielleicht, da er doch das Nichtausfallen von Eisenhydroxyd ohnehin übersehen hatte, noch mehr Eisenchlorid verwendet, als zulässig ist, um (bei Abwesenheit von Zitronensäure) noch eine Fällung von Eisenhydroxyd zu erhalten. Dann würde die mit wachsenden Mengen steigende bakterizide Wirkung Eisenchlorid sogar erklären, daß er nach nur »10 Minuten« Einwirkungszeit völlige Abtötung von Typhuskeimen beobachtet hatte. Trotzdem wären mit solcher Annahme seine Angaben nicht gerechtfertigt, weil er ja in Wirklichkeit nicht nach den »10 Minuten«, sondern nach 10 + x Minuten (der Einwirkung der Zusätze wie des Mittels während des Filtrierens) den Erfolg erreicht hatte, und nicht allein durch sein Katacid, sondern ganz wesentlich durch eben diese Zusätze, welche nur zur Prüfung des Mittels dienen sollten; sie haben also eine der beabsichtigten genau entgegengesetzte Wirkung.

Soweit die Nachahmung der Straußschen Methode zur Prüfung von Katacid-Tabletten; sie kann als gelungen gelten.

III. Sterilisationswirkung von Wasserstoffsuperoxyd mit Soda und Eisenchlorid.

Nicht für alle Versuche von Strauß gilt der Vorwurf, eine chemisch unmögliche Methode zur Prüfung angewandt zu haben. Er untersuchte auch Sterilisationsmittel, welche die Fällung von Eisenhydroxyd nicht verhindern, bei deren Prüfüng also die Methode sinnvoll anwendbar ist. In seiner ersten Versuchsreihe z. B. kam er mit Wasserstoffsuperoxyd (als Peraquin-fest) bezüglich Typhusbazillen zu folgendem, übrigens gleichen Resultat wie mit Katacid:

1 l Leitungswasser	1/1 Kultur Bakterium typhi		
0,5 % Peraquin-fest = 0,18 % H_2O_2	Zeit der Entnahme in Minuten		
	5	10	15
	+	0	0

+ heißt: gewachsen; 0 heißt: abgetötet.

Da hier keine Zitronensäure anwesend ist, mußte er durch Soda und Eisenchlorid im richtigen Verhältnis die erwünschte Konzentrierung der Bakterien im Eisenhydroxyd-Niederschlage erhalten haben.

Dieser Versuch wurde genau ebenso ausgeführt; Eisenchlorid wurde in der 1 g Soda äquivalenten Menge zugesetzt. — In Tabelle C IX ist das Resultat registriert. Nach 15 Minuten Einwirkung war noch keine Abtötung erfolgt. Für die Beurteilung des Mittels selbst ist dieses Ergebnis entscheidend; es widerspricht demjenigen von Strauß. Als aber dann die Fällung ausgeführt und vom Niederschlage abfiltriert war, waren in einer Öse desselben nach weiteren 15 Minuten keine Keime mehr enthalten. Zur Kontrolle kam hier noch ein anderer, sonst nicht verwerteter Typhusstamm zur Verwendung, in der Erwartung eines vielleicht günstigeren Resultats; aber er zeigte sich noch widerstandsfähiger als der gewöhnlich gebrauchte: IXb zeigt, daß im Niederschlage nach im ganzen 30 Minuten noch eine erhebliche Menge von Typhuskolonien enthalten waren. Wenn diese aber nicht konzentriert wird, sondern in der ganzen Flüssigkeit verteilt bleibt, dann ist in einer Öse davon kein Keim mehr enthalten. — Man sieht, wie notwendig es ist, schärfste Bedingungen zu schaffen, um nicht über die wirkliche Sterilisationskraft eines Mittels getäuscht zu werden.

Dieser Versuch wirft ein letztes Schlaglicht auf die Arbeitsweise von Strauß. — Daß er auch in diesem Falle ein wesentlich günstigeres Ergebnis konstatieren konnte, erklärt sich dadurch, daß er es ohne Nachprüfung angenommen hat: sein Wasserstoffsuperoxyd wirke während der Zeit, welche Fällung und Filtration in Anspruch nehmen, nicht mehr weiter, höre also nach 5, 10, 15 Minuten plötzlich auf zu wirken, sobald die Bakterienfällung in Eisenhydroxyd vorgenommen wird. Das Gegenteil ist der Fall: sobald die Fällung entsteht, beginnt eine kräftige Zersetzung des Wasserstoffsuperoxyds; die Bedingungen sind völlig verändert: neben Wasserstoffsuperoxyd kann noch das entstandene Kochsalz, die entweichende Kohlensäure und vielleicht auch spurenweise in Lösung gehaltenes Eisenhydroxyd an der Gesamtwirkung beteiligt sein. So entsteht also durch die Fällung ein ganz neues Sterilisationsmittel, und dessen Wirkung ist es, die Strauß beobachtet hatte, nicht die von Wasserstoffsuperoxyd.

Fassen wir alle Ergebnisse, welche bei der Nachprüfung der Veröffentlichung von Strauß erhalten wurden zusammen, so ist zu sagen:

1. Bei der Prüfung aller von ihm verwandten Sterilisationsmittel ist Strauß das Opfer einer irreführenden Methode geworden.

2. Da diese Methode bei der Prüfung im besonderen seiner Katacid-Tabletten nicht anwendbar ist, so ist er durch zwecklose, ja unverständliche Manipulationen ein zweites Mal irregeführt worden.

3. Übersieht man diese beiden Faktoren zu seinen Gunsten, so finden seine scheinbar günstigen Resultate eine Bestätigung.

4. Bei Anwendung einer zuverlässigen Methode aber werden alle seine Sterilisationsmittel für den gedachten Zweck der Trinkwasserreinigung fast wertlos.

Mit dieser Feststellung kann das Thema »Dr. Strauß' Katacid-Tabletten« als erschöpft gelten.

IV. Sterilisierende Eigenwirkung von Zitronensäure, Eisenchlorid und Soda in Wechselwirkung.

Es ist nicht möglich, diese Untersuchung abzuschließen, ohne die Methode der Bakterienfällung durch Eisenhydroxyd für solche Fälle geprüft zu haben, wo sie wirklich anwendbar ist, und folglich die Eigenwirkung der in Frage kommenden Reagenzien zu studieren.

Über einen derartigen Versuch wurde bereits berichtet (S. 132, Tabelle C, IX); bei demselben war aber noch Wasserstoffsuperoxyd zugegen. Jetzt sollen lediglich die Fällungsreagenzien und die fällunghindernde Zitronensäure untersucht werden.

Tabelle C. Versuch X sollte aufklären 1. über die Wirkung von 0,05% Eisenchlorid, welches gemäß der Methode nach der Einwirkung eines Sterilisationsmittels zugesetzt wird. Es hat für sich allein innerhalb der fraglichen 15 Minuten keine sterilisierende Wirkung; 2. bezweckte der Versuch Beobachtung der Wirkung einer nur teilweisen Fällung von Eisen durch 0,1% Soda, so daß also Eisenchlorid neben Eisenhydroxyd zugegen sind. Die Prüfung des abfiltrierten Sediments nach weiteren 15 Minuten, sowie der nur aufgerührten Flüssigkeit ergab, daß keine merkliche Wachstumhemmung eingetreten war.

Man ersieht daraus, daß beim Prüfen eines Sterilisationsmittels das Niederschlagen der Bakterien durch Eisenhydroxyd, selbst bei dem möglichen kleinen Überschuß von Eisenchlorid, das Resultat nicht wesentlich beeinträchtigen kann, wenn man die angewandten Mengenverhältnisse beachtet. Voraussetzung dabei ist natürlich, daß das Sterilisationsmittel keine Stoffe enthält, welche mit den Fällungsmitteln reagieren.

Versuch XII bezweckt Aufklärung über die Wirkung von Eisenchlorid mit einem solchen Überschuß von Soda, daß sich das zunächst ausfallende Eisenhydroxyd wieder löst; die braune Lösung enthält also neben Eisenchlorid kolloidales Eisenhydroxyd. — In diesem Falle konnte nach einer ganzen Stunde noch keine merkliche Hemmung des Bakterienwachstums beobachtet werden.

Der Versuch ist vergleichbar mit VII und VIII, Tabelle B, bei welchem aber in der ebenfalls braunen, bzw. gelben Lösung noch zitronensaures Natron, bzw. Zitronensäure neben Wasserstoffsuperoxyd zugegen war. Da in jenen Fällen eine sehr starke Hemmung beobachtet worden war, so scheint das zitronensaure Natron und die freie Zitronensäure die Wirkung wesentlich zu beeinflussen. Dies wird bestätigt durch Versuch XI.

Versuch XI. Hier zeigt sich die Wirkung der reingelben Lösung von zitronensaurem Eisen und Natrium neben freier Zitronensäure. Nach 15 Minuten ist noch keine merkliche Hemmung zu erkennen; nach 30 Minuten aber war das Wachstum stark gehemmt, nach 45 Minuten war völlige Abtötung der Typhuskeime erfolgt. Die angewandten Mengen entnimmt man der Tabelle.

Dieser Versuch ist gut vergleichbar mit Versuch VI, Tabelle B, bei welchem genau die gleichen Mengen von Zitronensäure, Eisenchlorid und Soda verwendet wurden; außerdem war nur noch 0,18 % H_2O_2 zugegen. Da dessen Wirkung aber für sich allein nicht erheblich ist (vgl. IX, Tabelle C), so sind auch die Resultate dieser beiden Versuche vergleichbar: VI hatte nach 30 Minuten 8 Keime, XI war stark gehemmt.

Eine solche Lösung, wie sie für Versuch XI verwandt wurde, könnte folglich mit verhältnismäßig größerem Recht für die Sterilisation von Trinkwasser in Betracht kommen als das Katacid, welches, wie die Photographie zeigt, noch nicht einmal nach 45 Minuten alle Typhuskeime abzutöten vermag.

Es entbehrt nicht eines gewissen Humors, daß gerade diejenige Lösung, mit der **Strauß** schärfste Prüfungsbedingungen für sein Katacid schaffen wollte, sich als ein neues und besseres Sterilisationsmittel erweist als das Katacid selber ist.

Tabelle A.

Versuch Nr.	I	II	III	IV	Strauß fand:
Infizierung durch je 1/1 Kultur: pro Liter	Bakterium typhi M [Stammkultur des Untersuchungsamtes für ansteckende Krankheiten in Marburg]				Typhus
Sterilisation durch je: pro Liter	4 Katacid-Tabletten				4 Katacid-Tabletten
Kontrolle[1]	+	+	+	+	?
nach Einwirkung[1]) von 15 Minuten	+	+	+	+	?
nach 15 Minuten Zusatz von g $Na_2CO_3 + 10\ aq$	0,25	0,25	0,25	3,50	1,00
nach 15 Minuten Zusatz von g $FeCl_3$	0,05	0,10	0,13	0,13	?
nach Einwirkung[1]) von 18 bzw. 3 Minuten	+	+	+	+	?
Filtriert. Sediment[1]) nach Gesamteinwirkung von 5 Minuten	(+)	(+)	(+)	(+)	+ (je 2 Ösen)
10 »	(+)	(+)	(+)	(+)	0 (je 2 Ösen)
15 »	(+)	(+)	(+)	(+)	0 (je 2 Ösen)
30 »	+	+	+	0	(0) (je 2 Ösen)
Zentrifugiert. Sediment[1]) nach Gesamteinwirkung von 5 Minuten	(+)	(+)	(+)	(+)	?
10 »	(+)	(+)	(+)	(+)	
15 »	(+)	(+)	(+)	(+)	
30 »	+	+	+	0	

\+ heißt: gewachsen. 0 heißt: nicht gewachsen.

Die eingeklammerten Zeichen beziehen sich auf nicht direkte Beobachtungen, ergeben sich aber notwendig aus direkten Beobachtungen.

1) Je 1 Öse auf Agar; 20 Stunden bei 37°.

Tabelle B.

Versuch Nr.	V	VI	VII	VIII	Strauß fand:
Infizierung durch je 1/4 Kultur: pro Liter	Bakterium typhi M				Typhus
Sterilisation durch je: pro Liter	5 g Peraquin [= 1,8 g H_2O_2]; 2,5 g Zitronensäure [aq.-frei]. Das sind: 4 Katacid-Tabletten ohne Katalase				4 Katacid-Tabletten
Kontrolle[1]	+	+	+	+	?
nach Einwirkung von 15 Minuten[1]	+ (etwa 100,[2])	+ (etwa 100)	+ (etwa 100)	+ (etwa 100)	?
nach 15 Minuten Zusatz von g $Na_2CO_3 + 10$ aq	1,000	1,000	1,000	13,0	1,0
nach 15 Minuten Zusatz von g $FeCl_3$	0,210	0,379	0,502	0,502	?
Die Lösungen enthalten dann neben H_2O_2	freie Zitronensäure. Sodaüberschuß gg. $FeCl_3$	freie Zitronensäure. Sodaäquivalent gg. $FeCl_3$	freie Zitronensäure. $FeCl_3$-Überschuß gg. Soda	zitronensaures Na. Sodaüberschuß gg. $FeCl_3$	freie Zitronensäure. Soda zu $FeCl_3$ unbekannt
Aus den klaren Lösungen[1]) nach Gesamteinwirkung von 5 Minuten	(+)	(+)	(+)	(+)	+
10 »	(+)	(+)	(+)	(+)	0
15 »	(+)	(+)	(+)	(+)	0
30 »	+ (41)	+ (8)	+ (2)	+ (5)	(0)
45 »	0	0	0	0	(0)

+ heißt: gewachsen. 0 heißt: nicht gewachsen.

1) Je 1 Öse auf Agar; 20 Stunden bei 37°.

2) Die eingeklammerten Zahlen bedeuten die Zahl der aufgegangenen Kolonien.

Tabelle C.

Versuch Nr.	IX		X	XI	XII	Strauß fand:
	a	b				
Infizierung durch 1/1 Kultur: pro Liter	Typhus M	Typhus 1498	Typhus M	Typhus M	Typhus M	Typhus
Sterilisation durch: pro Liter	5,000 g Peraquin [= 1,8 g H_2O_2]		0,502 g $FeCl_3$	2,500 g Zitronensäure [aq-frei] 0,379 g $FeCl_3$ 1,000 g $Na_2CO_3 + 10\,aq$	0,757 g $FeCl_3$ 1,000 g $Na_2CO_3 + 10\,aq$	5,000 g Peraquin [= 1,8 g H_2O_2]
Kontrolle[1]	+	+	+	+	+	?
nach Einwirkung von 15 Minuten	+	+	+	+	+	?
nach Einwirkung von 30 »	s. unten		s. unten	—	+	
nach Einwirkung von 45 »				0	+	
nach Einwirkung von 60 »				0	+	
nach 15 Minuten Zusatz von g $Na_2CO_3 + 10\,aq$	1,000		1,000	kein Zusatz	kein Zusatz	1,000
nach 15 Minuten Zusatz von g $FeCl_3$	0,379		s. oben			?
Aussehen nach dem Zusatz	Fällung, farblose Lösung		Fällung, gelbliche Lösung	rein gelbe Lösung	braune Lösung	?
Die Lösungen enthalten dann gefälltes $Fe(OH)_3$ g	0,250		etwa 0,1	obige Lösung 0,0	obige Lösung 0,0	?
Überschuß an $FeCl_3$ g	0,0		0,123	0,0	0,379	
Überschuß an $Na_2CO_3 + 10\,aq$ g	0,0		0,0	0,0	0,0	
NaCl g	0,409		0,409	0,409	0,409	
zitronensaures Eisen				1,66 [1,2 g Ac. citr.]		
bzw. Kolloid $Fe(OH)_3$				(0,250)	0,250	
Nach Gesamteinwirkung von 30 Minuten Filtriert. Sediment[1]	0	+	+	s. oben	s. oben	2 Ösen v. Sediment nach 5 Minuten +
Flüssigkeit[1]						» 10 » 0
aufgerührt	0	0	+			» 15 » 0
						» 30 » (0)

+ heißt: gewachsen. — heißt: »weniger« gewachsen. 0 heißt: nicht gewachsen.

1) Je 1 Öse auf Agar; 20 Stunden bei 37°.

VIII.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Leipzig.

Über Krotonharz

(mit einem Anhang über Euphorbiumharz).

Von

R. Boehm.

Im Jahre 1895 beschrieben Dunstan und Boole[1]) als wirksamen Bestandteil des Krotonöls einen festen, harzähnlichen Körper, Krotonresin. Ich wurde auf diese Mitteilung erst aufmerksam, nachdem ich mich vor 7 Jahren schon längere Zeit mit der Untersuchung des Krotonöls beschäftigt hatte und zu ähnlichen Ergebnissen wie die oben genannten Autoren gelangt war. Aus von Merck bezogener, nach Koberts Vorschrift dargestellter »Krotonolsäure« konnte ich reichliche Mengen eines in Petroläther unlöslichen neutralen Anteils von stärkster Wirkung abtrennen, der bei weiterer Reinigung ein fast farbloses, in seinen Eigenschaften dem Krotonresin ähnliches Harz lieferte. Die chemische Untersuchung des Krotonöls und Krotonharzes wurde dann mit längeren Unterbrechungen von mir fortgesetzt.

---

1) Pharmaceut. Journ. and Transact. 55, 1895, S. 5. Die Autoren gingen von dem in starkem Alkohol löslichen Anteil des Öles aus und verseiften denselben durch Erhitzen mit Bleiglätte und Wasser auf dem Dampfbade; durch fraktionierte Fällung des alkoholischen Auszuges des Bleipflasters mit Wasser wurde schließlich das Harz gewonnen, das auch aus der Kobertschen Krotonolsäure zu erhalten war, die die Autoren als ein größtenteils aus unwirksamen Fettsäuren und Krotonresin bestehendes Gemenge bezeichnen. Die Analyse führte zu der Bruttoformel $C_{13}H_{18}O_4$. Bei der Behandlung mit Alkali entstanden Fettsäuren der Essigsäurereihe, aber kein Glyzerin. Der Körper-Smp. 90° — ist chemisch indifferent.

1. Chemisches.

Das von einer hiesigen Drogenhandlung bezogene hellgelbe bis braunrote Rohöl war nach Angabe des Fabrikanten aus Ceylonsaat hergestellt. Während mehrerer Jahre war nur dunkleres, später wiederum nur ganz helles Öl zu beschaffen.

Krotonöl ist bekanntlich optisch rechts drehend. Bei den von mir untersuchten Ölen variierte $[\alpha]_D$ zwischen $+5^\circ$ und $+8^\circ$. Ich füge einige nähere Daten hierfür bei.

Nr.	Farbe des Öls	$[\alpha]_D$	Lösungsmittel	Säurezahl
1	hellgelb	$[\alpha]_D^{18^\circ} + 5^\circ 39'$	Chloroform	8,4
2	hellgelb	$[\alpha]_D^{17^\circ} + 7^\circ 29'$	Chloroform	16,8
3	braungelb	$[\alpha]_D^{17^\circ} + 7^\circ 3'$	Chloroform	26,04
4	hellgelb	$[\alpha]_D^{18^\circ} + 5^\circ 36'$	Chloroform	—
5	hellgelb	a) $[\alpha]_D^{21^\circ} + 6^\circ 30'$	ohne Lösungsmittel	—
		b) $[\alpha]_D^{21^\circ} + 6^\circ 17'$	Chloroform	—
6	braunrot	$[\alpha]_D^{18^\circ} + 8^\circ 12'$	Chloroform	—

Wie aus den Zahlen unter 5 a) und b) ersichtlich, hat es keinen Einfluß auf den Grad der Drehung, ob man das Öl ohne Lösungsmittel oder in Chloroform gelöst polarisiert.

Die optische Aktivität des Rohöls gewinnt an Bedeutung durch den Umstand, daß sie, wie ich fand, in erhöhtem Maße auch dem Krotonharze zukommt. Da das Öl nach meinen bisherigen Untersuchungen außer diesem keine anderen optisch aktiven Substanzen enthält, und der Drehungswinkel in Chloroformlösungen dem Prozentgehalt an Harz proportional ist, so gibt die polarimetrische Untersuchung des Öls einen bequemen Maßstab für seine Wertbestimmung ab.

Durch mehrmalige Extraktion des Rohöls mit je vier Vol. Methylalkohol (in der Kälte) kann dem Öl das wirksame Harz nahezu vollständig entzogen werden. Die Destillationsrückstände des Methylalkohols dienen zweckmäßig zur Isolierung des Krotonharzes. Das hinreichend oft mit Methylalkohol extrahierte Öl ist schließlich fast neutral und optisch inaktiv.

Zum Beleg hierfür mögen die folgenden Daten dienen:

110 g helles Öl $[\alpha]_D^{20}$ $5^\circ 45'$; Säurezahl 8,4, geben:

1. nach dreimaliger Extraktion mit CH_3OH 15,0 g Extrakt (13,6 %) und 95 ccm Öl: $[\alpha]_D^{20} + 1^\circ 15'$; Säurezahl 0,56.

2. nach abermals dreimaliger Extraktion des Ölrückstandes von 95 ccm 6,0 g Extrakt und 81 ccm Öl: $[\alpha]_D^{20} + 0° 30'$.
3. nach weiterer sechsmaliger Extraktion obiger 81 ccm Öl verblieben 5,4 g Extrakt und 70 ccm Öl: $[\alpha]_D^{20} = 0$.

Die Drehung der Auszüge 1—3 betrug $[\alpha]_D^{20} + 23{,}75°$;
» » » » 4—6 » $[\alpha]_D^{20} + 18{,}03°$;
» » » » 7—12 » $[\alpha]_D^{20} + 4{,}01°$.

Die Azidität des käuflichen Krotonöls schwankt nach einigen, in obiger Zusammenstellung angeführten Zahlen in weiten Grenzen (Säurezahl 8,4—26,04).

Das rohe Krotonöl hat noch eine weitere chemische Eigentümlichkeit: bei der Einwirkung von fixen Alkalien in alkoholischer Lösung entsteht eine tief rotbraun gefärbte Seifenmasse, während bekanntlich die meisten fetten Pflanzenöle fast farblose Alkaliseifen bilden. Ich fand, daß auch diese Reaktion vom Krotonharz herrührt. Völlig davon durch Extraktion mit Methylalkohol befreites Krotonöl gibt eine farblose Seifenmasse. Krotonharz selbst färbt sich in alkoholischer Lösung, je nach der Konzentration, schon in der Kälte oder erst nach gelindem Erwärmen auf Zusatz von alkoholischem Kali, oder noch besser von Natriumalkoholat, mehr oder weniger intensiv rotbraun. Die Reaktion ist zwar nicht sehr empfindlich — die Grenze liegt bei einem Gehalt der Lösung von 0,2—0,25% reinem Krotonharz —, kann aber trotzdem bei der chemischen Untersuchung gelegentlich gute Dienste leisten.

Darstellung des Krotonharzes.

Das Verfahren, durch welches ich zu reinem Krotonharz gelangte, war ein anderes als das von Dunstan und Boole angewandte.

Als Ausgangsmaterial diente das Methylalkoholextrakt des Rohöls. Bei Verarbeitung größerer Mengen begnügte ich mich mit ein- bis dreimaliger Extraktion des Rohöls mit vier Vol. Methylalkohol, wodurch 19—25% des Ölgewichts an Extrakt erhalten wurden.

Zunächst wurden nun diesem ein dickes Öl bildenden Extrakt die freien Fettsäuren entzogen. Man kann dazu zweierlei Wege einschlagen. Der eine, etwas zeitraubendere, besteht darin, daß in die 10%ige Lösung des Extraktes in absolutem Alkohol sukzessive so lange in kleinen Portionen und unter anhaltendem Schütteln festes, feinst gepulvertes Barythydrat eingetragen wird, bis die Flüssigkeit nach dem Absetzen auf Lackmus nicht mehr sauer bzw. ganz schwach alkalisch reagiert. Der Umschlag macht sich hierbei auch dadurch bemerklich, daß die Bariumseifen sich rascher absetzen und die

Flüssigkeit einen rötlichen Farbenton annimmt, der sich rasch bis tiefrot steigert, wenn überschüssiges Barythydrat zugegeben worden ist. Die voluminösen unlöslichen Bariumverbindungen lassen sich leicht und rasch von der gelbrötlichen klaren Flüssigkeit abfiltrieren; das Filtrat kann dann unmittelbar weiter verarbeitet werden.

Etwas bequemer, aber weniger empfehlenswert hinsichtlich der Harzausbeute ist das folgende Verfahren. Je 50 g Extrakt werden mit 70 ccm Pottaschelösung (10%ig) und 15 ccm H_2O im Scheidetrichter gut gemischt, hierauf 250 ccm Petroläther und 50 ccm Alkohol zugegossen und damit einige Minuten lang gut durchgeschüttelt. Die wässerige Schicht enthält dann die Kaliseifen der freien Fettsäuren, im Petroläther bleiben die Neutralfette und die Hauptmenge des Krotonharzes zurück; ein erheblicher Teil des letzteren wird allerdings in die alkoholhaltige wässerige Schicht mitgerissen, der man es eventuell durch Ausschütteln mit Äther wieder entziehen kann. Aus 400 g Extrakt resultierten so beispielsweise 195 g freie Fettsäuren und 202 g des Gemisches von Neutralfetten und Krotonharz. Die freien Fettsäuren erwiesen sich nach entsprechender Isolierung als unwirksam. Durch Wasserdampfdestillation konnten aus dem Gemenge derselben die niederen Glieder der Essigsäurereihe, wie Essigsäure, Buttersäure, Valeriansäure usw. niemals auch nur in Spuren, ebensowenig wie Tiglinsäure erhalten werden. Sie sind also jedenfalls im Krotonöl nicht als freie Säuren vorhanden. Nach dem Abdestillieren des Alkohols aus dem bei der zuerst beschriebenen Barytmethode erhaltenen Filtrate, bzw. nach dem Abdestillieren des Petroläthers bei Befolgung der zweiten Methode hat man nunmehr Gemische von Neutralfett und Krotonharz vor sich. Aber auch hieraus ist das Harz nicht ohne weiteres, etwa durch verschiedene Lösungsmittel von den großen Mengen der Neutralfette zu trennen; es ist unerläßlich, die letzteren soweit wie möglich zu verseifen. Natron und Kali sind hierzu ungeeignet, weil sie sofort das Harz tiefgreifend zersetzen. Ich vollzog daher die Lipolyse durch Enzyme, in den früheren Versuchen durch Rizinuslipase (sorgfältig durch Ätherextraktion entfettete und dann fein gepulverte Rizinussamenkerne, möglichst frisch hergestellt; davon auf 100 g Substrat 10,0 g und 60 ccm $\frac{n}{10}$ Essigsäure, 8 Tage lang unter zeitweiligem Umschütteln stehen gelassen). Später wurde entfettetes Chelidoniumsamenpulver verwendet, das erheblich wirksamer ist als Rizinuslipase und den Zusatz von Essigsäure überflüssig macht.

Nach Beendigung der Enzymwirkung wird in beiden Fällen das Gemisch erst wiederholt mit Alkohol und zuletzt mit Äther extrahiert. Die noch Wasser und das Glyzerin enthaltenden alkoholischen Auszüge werden zunächst für sich abdestilliert und der Destillationsrückstand mit Äther extrahiert, der endlich mit dem letzten ätherischen Auszug zusammen der Destillation unterworfen wird. Der gesamte Destillationsrückstand wird dann nach einer der beiden oben beschriebenen Methoden abermals von den freigewordenen Fettsäuren getrennt.

Auch durch Anwendung einer der beiden genannten Lipasen läßt sich in unserem Falle das Neutralfett nicht entfernt vollständig zerlegen, obwohl es leicht gelingt, die Säurezahl des Gemisches sehr bedeutend zu erhöhen. Die Versuche mit Rizinuslipase sind als Belege hierfür wegen des Essigsäurezusatzes nicht gut zu verwerten. Nach Verseifung mit Chelidoniumsamen (ohne Essigsäurezusatz) wurde wiederholt eine Zunahme der Säurezahl um das 5—12fache konstatiert.

Es läßt sich zurzeit nichts Sicheres darüber sagen, weshalb im vorliegenden Falle sich stets ein relativ großer Teil der Neutralfette der Enzymwirkung entzieht. Cholesterinfett konnte ich nicht nachweisen, halte es aber für wahrscheinlich, daß von einer gewissen Konzentration an das Harz die Enzyme schädigt und unwirksam macht.

Nach den zuletzt beschriebenen Prozeduren verbleibt ein dickflüssiges, wenig gefärbtes Öl, das immer noch in allen Verhältnissen in Petroläther löslich ist; es wird nun in Portionen von 30 bis 50 g in der fünffachen Menge absoluten Alkohols gelöst, in die Lösung sukzessive 3—5 g feinst gepulvertes Barythydrat gebracht, damit 15 Minuten lang gut durchgeschüttelt und dann sofort abfiltriert; das Filtrat behandelt man noch zweimal in gleicher Weise mit Barythydrat, wäscht die Barytmasse jedesmal wiederholt mit absolutem Alkohol und destilliert letzteren schließlich ab.

Dieses Barytverfahren ist das Ergebnis vieler Vorversuche. Barythydrat löst sich in absolutem Alkohol nur 0,036 : 100. Trotz dieser schwachen Konzentration macht sich bei Abwesenheit freier Fettsäuren die Einwirkung auf das Krotonharz beim Schütteln alsbald durch stärkere Rotfärbung der Flüssigkeit bemerklich. Läßt man die Einwirkung längere Zeit dauern, so wird allmählich ein großer Teil des Harzes zersetzt. Es hat sich rein empirisch als vorteilhaft erwiesen, wiederholt kleinere Mengen von Barytpulver einwirken zu lassen. In der abfiltrierten Flüssigkeit, in welcher der Bodenkörper fehlt, schreitet die Zersetzung auch in der Hitze nicht weiter fort. Die neben dem Harz noch vorhandenen Neutralfette werden durch die kleinen in Lösung befindlichen Barytmengen kaum angegriffen.

Dem im Vakuum einer Ölpumpe sorgfältigst von den letzten Spuren von Alkohol befreiten Destillationsrückstande kann man nunmehr durch Extraktion mit Petroläther alles Neutralfett entziehen, während der größte Teil des Harzes mit seinen braunroten Zersetzungsprodukten ungelöst im Kolben als fast pulvertrockene Masse verbleibt. Diese muß nun aber noch von sehr geringen Barytmengen und den Zersetzungsprodukten des Harzes gereinigt werden. Zu diesem Zweck wird die Masse in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung zuerst zweimal mit sehr verdünnter Salzsäure, dann zwei- bis dreimal mit Sodalösung (1%ig) und zuletzt mehrmals mit Wasser ausgeschüttelt. Endlich hinterläßt die so gereinigte und mit wasserfreiem Glaubersalz gut getrocknete ätherische Lösung nach längerem Evakuieren ihres Destillationsrückstandes an der Ölpumpe pulvertrockenes Krotonharz, das noch einige Male mit Petroläther abgewaschen, abermals gut evakuiert und dann möglichst trocken aufbewahrt wird.

Zur Erläuterung des beschriebenen Verfahrens möge noch folgendes beigefügt werden. Es hat sich gezeigt, daß das Harz nur unter der Bedingung isolierbar ist, daß ein Bruchteil desselben durch Einwirkung von Alkali (Baryt) zersetzt wird. Das Produkt dieser Zersetzung ist ein braunrotes, saures, in Sodalösung lösliches, in Petroläther unlösliches Harz, dessen Anwesenheit wahrscheinlich bewirkt, daß die Hauptmenge des unzersetzt gebliebenen Krotonharzes bei der nun folgenden Behandlung mit Petroläther von den zugleich noch vorhandenen Neutralfetten nicht mehr in Lösung mitgerissen wird und so isoliert werden kann.

Das bei der partiellen Zersetzung durch Baryt gebildete saure Harz ist unwirksam. Schüttelt man aber die ätherische Lösung eines Gemenges desselben mit wirksamem unzersetzten Krotonharz mit Sodalösung aus, so findet eine Löslichkeitsbeeinflussung insofern statt, als zugleich mit der unwirksamen Harzsäure erhebliche Mengen des an sich in Sodalösung unlöslichen Krotonharzes in Lösung mitgerissen werden und so die Existenz einer giftigen Säure vortäuschen können. Der giftigen Sodalösung kann aber das mitgerissene Krotonharz leicht durch Ausschütteln mit Äther wieder entzogen werden, und in der alkalischen Lösung verbleibt nur das Salz der gänzlich unwirksamen braunen Harzsäure.

Nimmt man unter der, wie schon erwähnt, zutreffenden Voraussetzung der Proportionalität von Drehungswinkel und Harzkonzentration die optische Drehung zum Maßstab, so läßt sich hieraus der Gehalt des Rohöls an Harz berechnen und auch die durch das beschriebene Darstellungsverfahren erzielte Ausbeute beurteilen. Da-

für diene folgendes Beispiel. Zu einem im größeren Maßstab durchgeführten Versuch diente ein Rohöl von $[\alpha]_D = +6{,}1^\circ$. Die Drehung des daraus gewonnenen reinen Krotonharzes war $[\alpha]_D = +61{,}1^\circ$. Hieraus würde sich ein Gehalt des Rohöls von etwa 10% reinen Krotonharzes berechnen. Durch nur einmalige Methylalkoholextraktion resultierten 19% Extrakt $[\alpha]_D = +19{,}1^\circ$; es waren also etwa $^2/_3$ der optisch aktiven Substanz im Extrakt enthalten. Die Ausbeute, die für 1 kg Öl theoretisch sich auf 100 g beziffert, betrug nur 20,0 g, also 20% der berechneten. Bei der Umständlichkeit des Verfahrens ist dieses Ergebnis nicht befremdlich.

Ich habe schließlich Krotonharz auch durch Verseifung des Methylalkoholextraktes mit Bleiglätte auf dem Wasserbad dargestellt. Auch hierbei färbte sich die Masse sehr intensiv dunkelbraun, und findet also ebenfalls eine teilweise Zersetzung des wirksamen Körpers statt. Ich erhielt aber auch so ein wirksames Harz, das zwar im äußern Aussehen dem nach meiner Methode gewonnenen ähnlich war, sich aber von demselben durch dunklere Farbe und eine sehr erheblich geringere optische Aktivität $[\alpha]_D^{20} = +35{,}33^\circ$ unterschied.

Chemische Charakteristik des Krotonharzes.

Ich erhielt das Harz aus verschiedenen Rohölsorten als fast farbloses oder hellrötlichgelbes, leicht stäubendes Pulver; ein scharfer Schmelzpunkt ist nicht zu ermitteln; zwischen 80—90° wird die Substanz im Kapillarröhrchen weich, aber nicht dünnflüssig. Geruch fehlt; der Geschmack kleinster Mengen ist zunächst bitter, hinterher sehr scharf und lange anhaltend brennend. Im übrigen verhält sich der Körper wie ein Kolloid und war auf keine Weise zum Krystallisieren zu bringen.

Verhalten gegen Lösungsmittel. In Wasser ist Krotonharz nicht ganz unlöslich. Nach längerem Erhitzen damit auf dem Wasserbad in einem zugeschmolzenen Glasrohr löst sich so viel, daß die auch nach dem Erkalten klar bleibende hellgelbe Flüssigkeit auf Frösche intensiv giftig wirkt.

Die organischen Lösungsmittel lösen mit Ausnahme von Ligroin und Petroläther das Harz fast in allen Verhältnissen. Die Löslichkeit in den zuletzt genannten ist sehr gering, nimmt aber sehr bedeutend zu, sobald nur Spuren von Alkohol, Äther, Chloroform usw. vorhanden sind. Mit größter Zähigkeit hält Krotonharz Lösungsmittel fest. Unter Petroläther zerfließt es schon in der Kälte, wobei eine Lösung von Petroläther in Harz entsteht; in verdünnten alkoholischen oder Azetonlösungen wird das Harz durch Wasser, ähnlich wie

Mastixtinktur, in den Zustand feinster Suspension übergeführt. Diese indifferente und sehr genau dosierbare Form ist für Versuche an Tieren am meisten zu empfehlen.

In fetten Ölen, wie z. B. Olivenöl, löst sich das Harz nur in der Wärme, reichlicher in heißem Rizinusöl. Nach dem Erkalten solcher Lösungen scheidet sich ein Teil des gelösten langsam in kleinen runden Körnern wieder ab; auch wird es aus derartigen Öllösungen durch Petroläther großenteils wieder ausgefällt.

Durch Methylalkoholextraktion von Harz und freien Fettsäuren befreites Krotonöl löst bei 30° das Harz bis zu etwa 5%. Die Lösungen bleiben nach dem Erkalten zwar klar, werden aber gleichfalls durch Petroläther gefällt. Letzteres ist nicht mehr der Fall, wenn zur Lösung ein Gemisch obigen Krotonöls mit 10% der aus Rohkrotonöl dargestellten freien Fettsäuren verwendet wird. Auch in den freien Fettsäuren allein ist das Harz reichlich löslich.

Auf Grund dieser Tatsachen kann man wohl mit größter Wahrscheinlichkeit annehmen, daß Krotonharz im Rohöl und auch im Methylalkoholextrakt desselben einfach gelöst ist. Es ist ja auch an die Möglichkeit zu denken, daß bei der Barytbehandlung am Schlusse der Harzisolierung durch das Alkali, abgesehen von der teilweise weitergehenden Zersetzung, noch irgendeine andere chemische Veränderung des Harzes bewirkt wird, daß es vielleicht aus einer in Petroläther löslichen lockeren molekularen Verbindung mit irgendeinem der sonstigen Ölbestandteile losgelöst und so erst in Petroläther unlöslich wird. Ich habe keine experimentellen Anhaltspunkte für einen solchen Sachverhalt gefunden, kann aber seine Möglichkeit auch nicht in Abrede stellen.

Seinem sonstigen Verhalten nach ist Krotonharz ein chemisch ganz indifferenter Körper; die Reaktion seiner Lösungen ist neutral. In absolutem Äther gelöst, entwickelt es mit Natriummetall keinen Wasserstoff, scheint also freie Hydroxylgruppen nicht zu enthalten. Unter konzentrierter wässeriger Sodalösung bleibt das Harz in der Kälte dauernd ungelöst und unverändert; auch wässerige Alkalilaugen sind in der Kälte zunächst ohne Wirkung; nach längerem Stehen damit, viel rascher in der Wärme erfolgt unter Rotbraunfärbung Lösung und Zersetzung.

Alkoholische Lösungen des Harzes werden weder durch Bleiazetat noch durch Silbernitrat (in alkoholischer Lösung) gefällt.

Beim Kochen der alkoholischen Harzlösung mit rauchender Salzsäure färbt sich die Flüssigkeit anfangs schön rosenrot, dann dunkelrot, wobei ein intensiver, sehr eigentümlicher Modergeruch zu bemerken

ist; Erwärmen mit konzentrierter alkoholischer Schwefelsäure bewirkt eine grasgrüne Färbung.

Die Jodzahl des Harzes war im Mittel mehrerer Bestimmungen 76,98.

Die polarimetrische Untersuchung von Präparaten, die aus verschiedenen Ölsorten dargestellt waren, gab (l = 20 cm; Lösungsmittel Chloroform) folgende Zahlen:

Nr.	Bezeichnung des Rohöls	Temperatur der Ablesung	$[\alpha]_D$
1	sehr hell (1909)	20°	+ 49,96°
2	braungelb (1911)	20°	+ 63,23°
3	hell (1910)	19°	+ 58,81°
4	braungelb (1911)	19°	+ 57,61°
5	braungelb (1912)	20°	+ 60,08°
6	dunkelgelb (1912)	20′	+ 61,55°
7	sehr hell (1914)	22′	+ 57,60°

Der Elementaranalyse wurden drei verschiedene Präparate (Nr. 1, 3 und 2 obiger Tabelle) unterzogen.

A. Krotonharz $[\alpha]_D^{20^\circ}$ + 49,96°.

1. 0,0959 g gaben 0,0782 H_2O (0,0087 g entsprechend 9,07 % H).
 0,2460 CO_2 (0,0673 » » 70,21 » C).
2. 0,1711 » » 0,1409 H_2O (0,0157 » » 9,18 » H).
 0,4346 CO_2 (0,1185 » » 69,26 » C).

B. Krotonharz $[\alpha]_D^{19^\circ}$ = + 58,81°.

1. 0,1377 g gaben 0,1063 g H_2O (0,0118 g entsprechend 8,57 % H).
 0,3475 » CO^2 (0,0948 » » 68,85 » CO_2).
2. 0,1512 » » 0,1160 » H_2O (0,0129 » » 8,53 » H).
 0,3803 » CO_2 (0,1037 » » 68,59 » C).

C. Krotonharz $[\alpha]_D^{20^\circ}$ = 63,23°.

1. 0,1400 g gaben 0,1132 H_2O (0,0126 g entsprechend 8,98 % H).
 0,3534 CO_2 (0,0964 » » 68,84 » C).
2. 0,1405 » » 0,1110 H_2O (0,0123 » » 8,78 » H).
 0,3533 CO_2 (0,0969 » » 68,97 » C).

		H %	C %
A.	1.	9,07	70,21
	2.	9,18	69,26.
B.	1.	8,57	68,85
	2.	8,53	68,59.
C.	1.	8,98	68,84
	2.	8,78	68,97.

Während die Analysen der Präparate unter B und C (mit relativ hoher spezifischer Drehung) gut übereinstimmende Resultate hatten, sind sie für C (niedrigste spezifische Drehung) etwas abweichend.

Aus den Analysenwerten von B und C berechnet sich als einfachster Ausdruck für das Verhältnis von Kohlenstoff, Wasserstoff und Sauerstoff (C_4H_6O). Der von Dunstan und Boole gegebenen Formel $C_{13}H_{18}O$ entspricht ein geringerer Gehalt an Kohlenstoff und Wasserstoff.

Es wurde auch versucht, die Molekulargröße des Harzes zu bestimmen und dazu die Präparate B und C verwendet (Lösungsmittel Naphthalin). Die Ergebnisse stimmten nicht sehr gut überein.

Für B gaben drei Einzelversuche die Werte 640, 593 und 670; für C: 589, 646 und 628; im Mittel aller Versuche **627**. Man könnte sonach mit allem Vorbehalt die Formel $\mathbf{C_{36}H_{54}O_9}$ aufstellen:

(berechnet H : 8,57, G : 68,57; gefunden H : 8,71; C : 68,81 %).

Viele, größtenteils fruchtlose Mühe ist darauf verwendet worden, Einblick in die chemische Konstitution des Krotonharzes zu gewinnen; ich beschränke mich darauf, über meine zu diesem Zweck unternommenen Versuche summarisch zu berichten.

Daß bei der Hydrolyse des Harzes mit Alkali Glieder der Essigsäurereihe entstehen, ist schon von Dunstan und Boole beobachtet. Meine Versuche bestätigen dies. Durch 12 stündige Einwirkung von 30 %iger wässeriger Kalilauge wird vollständige Hydrolyse erreicht. Aus dem dunkelbraunen, in Wasser klar und vollständig löslichen Reaktionsprodukt scheiden sich nach dem Übersättigen mit verdünnter Schwefelsäure braune Harzmassen ab, wobei intensiver Geruch nach Fettsäuren, vorherrschend Isobuttersäure, auftritt. Aus der durch Watte abfiltrierten sauren Flüssigkeit sind durch Wasserdampfdestillation die leichter flüchtigen Glieder zu gewinnen, während der abfiltrierten, in Wasser unlöslichen Harzmasse noch reichliche Mengen teils öliger, teils bei gewöhnlicher Temperatur fester Fettsäuren entzogen werden. Die Gesamtmenge der aus reinem Krotonharz abspaltbaren Fettsäuren beläuft sich auf etwa 35 % des Ausgangsmaterials.

Neben den Fettsäuren entstehen nur amorphe feste harzähnliche Stoffe, durchweg ungiftig und in Petroläther unlöslich; teilweise sind sie in heißem Wasser löslich — die Lösung wird durch Ferrichlorid violettrot gefärbt. Ferner sind diese Harze in alkalischem Wasser löslich, also von saurem Charakter; ich konnte amorphe Benzoylprodukte daraus gewinnen; es dürften demnach wahrscheinlich mehr-

wertige Harzalkohole sein. In der Kalischmelze war nur Phenol (identifiziert als Tribromphenol) aufzufinden. Man kann demnach vermuten, daß Krotonharz eine esterartige Verbindung von Harzalkohol und Fettsäuren ist.

Die Zerlegung des Fettsäuregemenges ist nur insoweit gelungen, als Ameisensäure und Essigsäure qualitativ, Isobuttersäure, identifiziert durch das Silbersalz, und Tiglinsäure, identifiziert durch Krystallform, Schmelzpunkt und Analyse des Ca-Salzes, mit Bestimmtheit nachgewiesen wurden. Der Schmelzpunkt der höheren Glieder ging bis auf 54°. Wahrscheinlich sind von den niederen Gliedern auch eine Valeriansäure, Heptyl- und Oktylsäure, von den höheren Undezylsäure, Laurinsäure und Myristinsäure vorhanden. Bekanntlich ist die ganz einwandfreie Trennung der Gemische dieser Säuren, wenn überhaupt, nur mit großen Materialmengen möglich, die mir nicht zu Gebote standen.

Nach den Untersuchungen von E. Schmidt und Berendes[1]) nimmt man zurzeit allgemein an, daß Krotonöl die Glyzeride der Ameisen-, Essig-, Tiglin-, Isobutter-, Isovalerian- und Heptylsäure (neben Laurin-, Myristin-, Palmitin- und Stearinsäure) enthält. Ich habe mein besonderes Augenmerk auf das Vorkommen der niedermolekularen gesättigten Säuren und der Tiglinsäure im Krotonöl gerichtet. Durch Verseifung von Krotonöl, das vollständig von Krotonharz befreit war, war weder Tiglinsäure, noch eine der mit Wasserdampf flüchtigen, gesättigten Säuren zu erhalten. Sie fehlen auch, wie schon erwähnt, unter den dem Rohöl entzogenen freien Fettsäuren, und ebenso den Gemengen freier Säuren, die nach der Verseifung mit Rizinus- oder Chelidoniumenzym aus dem Methylalkoholextrakt des Rohöls abgespalten wurden. Ich muß es demnach für höchst unwahrscheinlich halten, daß die genannteu Säuren im Krotonöl als Glyzeride enthalten sind. Nachdem sich gezeigt hat, daß sie bei der Hydrolyse des fettfreien Krotonharzes entstehen, ist auch kein zwingender Grund mehr für diese Annahme vorhanden.

Unter der Voraussetzung, daß Krotonharz ein einheitlicher Körper ist, müßte demselben, da außer den Harzalkoholen so zahlreiche verschiedene Fettsäuren entstehen, ein viel höheres Molekulargewicht als das oben angegebene zukommen. Da aber die Einheitlichkeit des Stoffes bis jetzt nicht sicher zu beweisen war, muß man auch die Möglichkeit zugestehen, daß es ein Gemenge verschiedener Harzester sein könnte, die wegen zu geringer Differenz ihrer Löslichkeits-

1) Annal. d. Chem. 191, S. 94.

verhältnisse nicht voneinander zu trennen sind. So würde es sich auch erklären, daß die Ergebnisse der polarimetrischen Untersuchung und der Analyse von Harzen aus verschiedenen Sorten von Krotonöl nicht so gut miteinander übereinstimmen, wie es bei einem chemischen Individuum zu erwarten ist. Es könnten die Ester der verschiedenen Säuren in verschiedenen Ölen in mehr oder weniger wechselnden Verhältnissen vertreten sein; so würde es auch verständlich, daß man aus verschiedenen Ölen, wie E. Schmidt und Berendes fanden, Tiglinsäure in sehr wechselnder Ausbeute erhält.

C. Paal und K. Roth[1]) konnten durch Reduktion mittels kolloidalem Palladium Krotonöl vollständig von seiner scharfen und giftigen Wirkung befreien. Die ursprüngliche Jodzahl des Öles: 99,8 war nach besonderer Reaktion auf 0 gesunken. Herr Professor Paal hatte die Güte, nach seiner Methode auch das von mir dargestellte Krotonharz (Präparate verschiedener Darstellung) mit Palladium zu behandeln. Nach hinreichend langer Einwirkung resultierten auch bei diesen Versuchen Produkte, die auf Frösche und Kaninchen nicht mehr giftig wirkten. Die Jodzahl — ursprünglich 77 — war aber nur auf 12,5 gesunken. Die Analyse ergab 70% C (gegen 68,8%) und 9,6% H (gegen 8,7%). Die reduzierte Substanz war amorph, noch optisch aktiv und wurde durch Natriumalkoholat noch rot gefärbt. Genauer sind die Reduktionsprodukte bis jetzt noch nicht untersucht worden.

2. Pharmakologisches.

Kobert und v. Hirscheydt[2]) wiesen nach, daß dem Gift des Krotonöls, das sie wie Buchheim irrtümlich für eine Fettsäure (Krotonolsäure) halten, abgesehen von den längst bekannten örtlichen, nach Einführung in die Blutzirkulation bei Säugetieren und nach subkutaner Injektion bei Fröschen auch resorptive, zum Teil zerebrospinale Wirkungen innewohnen.

Von den Ergebnissen vieler eigener Versuche, welche die Prüfung der Wirkung des Krotonharzes bezweckten, soll hier nur das Wichtigste mitgeteilt werden, da sich herausgestellt hat, daß die Wirkungen des Krotonharzes der Qualität nach mit den Angaben der obengenannten Autoren übereinstimmen. Ich habe nicht alle die aus verschiedenen Ölen gewonnenen Harze genauer auf ihre Wirkung untersucht, und es könnte wohl sein, daß sie ähnlich wie in ihren chemischen

1) Ber. d. deutsch. chem. Ges. 42, 1909, S. 154.
2) Dorpater Arbeiten 5, 1890.

Eigenschaften auch in der Intensität ihrer Wirkung etwas voneinander abweichen.

Die Dosierung kann, wie schon eingangs gesagt wurde, mit großer Genauigkeit mit Hilfe der Wasser-Alkoholsuspension des Harzes durchgeführt werden. Die nur kleine Alkoholmengen enthaltenden Suspensionen können auch bei Säugern intravenös injiziert werden.

1. Frösche. Für Froschlarven ist die Toxizitäts- bzw. Letalitätsgrenze $1:10^8$ Brunnenwasser; darin gingen noch alle Tiere nach 3 bis 4 Stunden zugrunde.

Für Eskulenten von 60—80 g Körpergewicht ist die Dosis von 0,02 mg von einem Lymphsack aus tödlich. Das Gift wirkt je nach der Dosis binnen zwei bis mehreren Stunden unter Abnahme der Motilität, Atmungsstillstand und schließlich totaler Lähmung. Charakteristisch ist der schon von Kobert und von Hirscheydt beschriebene Magenbefund: man findet den Magen mit Blut und Schleim — bisweilen ganz enormen Mengen davon — gefüllt. In der Magenschleimhaut und in der Serosa fand ich nie Blutungen; das Blut scheint durch Diapedese aus den tieferen Schleimhautschichten auszutreten. Der Darmkanal ist in der Regel viel weniger betroffen. Im Abdomen findet sich bisweilen seröses Transsudat.

Von der Mundhöhle aus ist die resorptive Wirkung des Giftes einschließlich der Magenblutungen nicht, oder nur nach massiven Giftmengen zu erzielen. Die Flimmerbewegungen der Rachenepithelien werden auch durch stärker konzentrierte Harzlösungen nicht beeinflußt.

Das Herz findet sich nach erfolgter allgemeiner Muskellähmung gewöhnlich in diastolischem Stillstand. Nerven und Muskeln sind unmittelbar nach dem Tode noch reizbar. An den Injektionsstellen in den Lymphsäcken und in den angrenzenden Muskeln zeigen sich mehr oder weniger intensive Lokalwirkungen — Ecchymosen und blutig-ödematöse Infiltration. Bei sehr stark entwickelter Lokalwirkung kann der Befund im Magen ganz fehlen.

An der Schwimmhaut bewirken verdünnte Harzlösungen nach kurzer Zeit Stauung des Blutes und Unterbrechung der Zirkulation, ohne daß der Austritt von Blutkörperchen aus den Gefäßen unter dem Mikroskop wahrgenommen werden kann.

Das isolierte, mit Ringerscher Flüssigkeit arbeitende Froschherz wird schon durch sehr kleine Mengen der Harzsuspension irreversibel zum diastolischen Stillstand gebracht.

2. Kaninchen. Auch bei diesen Tieren kommt die Resorptivwirkung nach subkutaner Injektion der Harzsuspension zustande.

Die Dosis von 0,005 g wirkte ausnahmslos tödlich, nach etwa 1 1/2 Stunden. Örtliche Wirkungen entwickeln sich während dieser kurzen Zeit nicht. Kleinere Dosen, die keine tödliche Resorptivwirkung haben, führen allmählich von den Injektionsstellen ausgehende, weit verbreitete Eiterungen und Nekrosen herbei, an welchen Tiere zuweilen noch mehrere Tage nach der Injektion zugrunde gingen.

Von der Ohrvene aus wirken 0,5 mg sicher tödlich, meistens binnen 1/2 Stunde; nach kleineren Dosen kann Erholung eintreten.

Die Erscheinungen der Resorptivwirkung sind nach subkutaner und intravenöser Injektion die gleichen und beginnen stets mit starker Polypnoe; erst später wird die Atmung dyspnoisch. Hierzu kommt dann in den Vorderbeinen beginnende, allmählich zur Parese sich steigernde Schwäche. Der Tod pflegt unter heftigen allgemeinen Roll- und Schleuderkrämpfen einzutreten. Schon bald nach der Injektion werden reichlich weichere Fäzes entleert; Speichelfluß fehlt; im Harn befinden sich keine abnormen Bestandteile.

Die Sektion der Tiere ergab häufig, aber nicht immer, in den Muskeln und auch in den Lungen zerstreute kleine Ecchymosen, einigemal in der Bauchhöhle etwas seröses Transsudat. Im oberen Dünndarm wurden fast immer reichliche Mengen fast klarer, alkalisch reagierender Flüssigkeit angetroffen, auch war stets der Inhalt auch der unteren Darmabschnitte viel weicher als bei normalen Tieren, ohne daß aber die Darmmucosa in irgendeinem ihrer Teile ein abnormes Aussehen darbot. Auch in der Schädelhöhle und im Gehirn wurde nichts Pathologisches gefunden.

In einem Versuch wurde die Bestimmung des Wassergehaltes des Kotes vor und während des Versuches (subkutane Vergiftung) durchgeführt.

Kot vor dem Versuch 6,16 g entsprechend 3,26 g Trockensubstanz, also 47 % H_2O.

Kot während der Vergiftung 9,74 g entsprechend 3,67 g Trockensubstanz, also 62 % H_2O.

Nach dem Tode wurde auch der Inhalt der verschiedenen Darmabschnitte untersucht.

a) oberer Dünndarm 9,4 g Flüssigkeit entsprechend 0,248 g Trockensubstanz, also 97 % H_2O.

b) unterer Dünndarm 6,14 g Substanz entsprechend 0,254 g Trockensubstanz, also 95 % H_2O.

c) Inhalt des Cöcums 8,32 g Substanz entsprechend 2,153 g Trockensubstanz, also 74 % H_2O.

Bei mehreren Versuchen ergab sich, daß vor oder während einer langsameren Vergiftung so reichlich wie tunlich injiziertes

Kalziumlaktat keinen Einfluß auf den Verlauf der Vergiftung hat.

Bei Katzen ließ sich durch subkutane Injektion keine Resorptivwirkung erzielen.

Nach intravenöser Injektion des Giftes entwickeln sich ähnliche Symptome wie bei Kaninchen: 0,4 mg einer Katze während der Äthernarkose in eine V. metatarsea injiziert, wirkten nicht. Am folgenden Tag erhielt das gleiche Tier die Suspension von 2,5 mg durch die V. metatarsea der anderen Seite. Fast sofort trat unter Harnentleerung und Verengerung der Pupillen rasch zunehmende Polypnoe, 5 Minuten später Dyspnoe auf; letztere ließ allmählich wieder nach. Das Tier lag nun anscheinend bewußtlos und, auf äußere Reize kaum reagierend, gelähmt auf der Seite und starb 40 Minuten nach der Giftinjektion ohne Krämpfe.

Bei der Sektion fanden sich am Perikard einige Ecchymosen; in den Lungen sehr verbreitete Hämorrhagien; Ecchymosen und Hypostasen auch in der Milz und im Peritonealüberzug der Blase. Schleimhaut des Intestinaltraktus und Inhalt desselben normal.

Nach der Applikation per os wirkt Krotonharz bei Hunden und Katzen nur schwach und nur dann abführend, wenn es in Öl gelöst eingeführt wird.

Anhang: Über Euphorbiumharz.

R. Buchheim[1]) hat den scharf wirkenden Bestandteil des Euphorbiumharzes als das Anhydrid einer unwirksamen Säure, der Euphorbinsäure, bezeichnet.

Tschirch[2]), der das Harz genauer untersuchte, äußert sich nicht näher über die chemische Natur des scharfen Bestandteils, glaubt aber, daß die »Schärfe« nicht den eigentlichen Harzkörpern, sondern einer besonderen »Beisubstanz« derselben zuzuschreiben sei, die in Wasser, Alkohol, Äther und Gemischen dieser Lösungsmittel löslich ist.

Eigene Versuche, einen einigermaßen chemisch charakterisierten, wirksamen Bestandteil des Harzes zu isolieren, hatten kein befriedigendes Ergebnis. Ich kann vorläufig nur sagen, daß der lediglich durch Lösungsmittel (bei Vermeidung von Alkalien) von unwirksamen Substanzen, wie Euphorbon und amorphen Harzen befreite wirksame Anteil — ein fast farbloses harzähnliches Pulver — in Petroläther und verdünnten Alkalien unlöslich und insofern dem Krotonharz etwas ähnlich ist, als er durch Natriumalkoholat rotbraun gefärbt

1) Arch. der Heilkunde XII.

2) Die Harze und Harzbehälter S. 1051.

wird. Hinsichtlich des optischen Drehungsvermögens verhielten sich Präparate verschiedener Darstellung verschieden.

In pharmakologischer Hinsicht bietet es Interesse, daß die Wirkungsweise des gereinigten scharfen Harzes bei Fröschen ganz genau die gleiche ist, wie diejenige des Krotonharzes: Cerebrospinalwirkung, Lähmung, diastolischer Herzstillstand und der oben beschriebene charakteristische Magenbefund.

Die Intensität der Wirkung im Vergleich zum Krotonharz ist sehr bedeutend geringer. Von der nach Möglichkeit von unwirksamen Stoffen gereinigten Substanz waren bei Fröschen von etwa 60,0 g Gewicht mindestens **0,016** g (Alkohol-Wassersuspension) subkutan erforderlich, um die dem Krotonharz analoge tödliche Wirkung zu erzielen.

Auch die örtlichen Wirkungen am Kaninchenohr sind bedeutend schwächer als bei Krotonharz; resorptive Wirkungen konnte ich bis jetzt durch subkutane oder intravenöse Applikation des Giftes bei Säugern noch nicht erzielen.

IX.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Freiburg i. B.

Über die Adrenalinkonzentration im Säugetierblut.

Von

Paul Trendelenburg.

(Nach Versuchen gemeinsam mit S. Yagi[1].)

(Mit 21 Figuren.)

Die Frage, ob das Adrenalin im Organismus die Rolle eines Hormones, eines chemischen Regulators verschiedener Organfunktionen hat, läßt sich ohne die genaue Kenntnis der im Blut kreisenden Adrenalinmengen nicht beantworten. Nur wenn die unter normalen oder gestörten Bedingungen im peripheren Blut auftretende Adrenalinkonzentration die Schwelle der an den einzelnen Organsystemen wirksamen Adrenalinkonzentrationen übertrifft, kann die Hypothese der Hormonwirkung aufrecht erhalten werden, anderenfalls drängt sich die Annahme auf, daß das Adrenalin vornehmlich ein Stoffwechselprodukt sei, dem wir zunächst keine weitgehenderen Funktionen zuweisen dürfen, als etwa dem in der Leber gebildeten, von dieser in das Blut abgegebenen und im Prinzip ja auch differenten Harnstoff.

Obgleich es an Versuchen, den Adrenalingehalt des Blutes der Säugetiere oder des Menschen zu messen, in den letzten Jahren nicht gefehlt hat, ist die Lösung der Aufgabe noch keineswegs erreicht. Aber der Weg, der möglicherweise zum Ziele führen kann, ist klar gezeichnet. Da die anfangs als Messungsmethoden verwendeten chemischen Reaktionen viel zu unempfindlich sind, kommen nur die weit leistungsfähigeren biologischen Methoden des Adrenalinnachweises in Betracht. Unter diesen haben nur solche Anspruch auf Berücksichtigung, die den zu untersuchenden Körper nicht nur in schwächster Konzentration, sondern auch in ganz geringen Volumeinheiten zu messen gestatten.

---

1) Der vorzeitige Fortgang meines Mitarbeiters machte die Ausführung mancher der geplanten Ergänzungen und weiterer experimenteller Belege unserer Ergebnisse unmöglich.

Diese beiden Erfordernisse werden nach eigenen Erfahrungen und fremdem Urteil wohl am besten durch die vor einigen Jahren in die Reihe der Adrenalinmeßmethoden eingeführte »Froschdurchströmungsmethode«[1]) erfüllt. Sie war die Methode der Wahl, da sie hinter keiner der anderen biologischen Methoden an Empfindlichkeit zurücksteht. Von den beiden anderen häufig verwendeten biologischen Methoden zeigt die Methode der Untersuchung am ausgeschnittenen Froschbulbus Adrenalin-Ringer-Lösungen der Konzentration 1 : 1 Million bis 1 : 3 Millionen schon nicht mehr sicher an[2]). Die zweite Methode, die Prüfung am überlebenden Kaninchendarm, ist zwar für reine Adrenalin-Ringer-Lösungen sehr brauchbar (Grenze bei 1 : 400—1 : 500 Millionen[3])), aber der Wert dieser Methode wird durch den Umstand sehr vermindert, daß bei Anwesenheit von Serum, und wohl sicher auch von Plasma[4]), die Empfindlichkeitsgrenze auf die Konzentration von etwa 1 : 25 Millionen[5]) heruntergedrückt wird. Wie außerordentlich viel empfindlicher das Froschpräparat ist, wird sich im Lauf der Arbeit mehrfach zeigen lassen[6]).

1) A. Laewen, Quantitative Untersuchungen über die Gefäßwirkung des Suprarenin. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1904, 51. Bd., S. 415. — P. Trendelenburg, Bestimmung des Adrenalingehaltes im normalen Blut usw. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1910, 63. Bd., S. 161.

2) W. H. Schultz, Experimental criticism of recent results in testing adrenalin. Journal of Pharmacology and experimental Therapeutics 1909, 1. Bd., S. 291. — N. C. Borberg, Das Adrenalin und der Nachweis desselben. Skandinav. Archiv für Physiologie 1912, 27. Bd., S. 341.

3) R. G. Hoskins, A consideration of some biologic tests for epinephrin. Journal of Pharmacology and experimental Therapeutics 1911, 3. Bd., S. 93. — R. G. Hoskins, The stenic effect of epinephrine upon intestine. American Journal of Physiology 1912, 29. Bd., S. 363.

4) G. N. Stewart, Testing for epinephrin (adrenalin) in blood. Journal of experimental Medicine 1912, 16. Bd., S. 502.

5) G. N. Stewart, The alleged existence of adrenalin (epinephrin) in pathological sera. Journal of experimental Medicine 1912, 15. Bd., S. 547.

6) W. J. Moltschanow (Zur Frage der Adrenalinbestimmung im Blut. Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin 1914, 1. Bd., S. 513) führte vor kurzem eine neue Meßmethode ein: Messung des Nasenschleimhautvolumens am Hund in situ. Die Empfindlichkeitsgrenze liegt bei 1 : 100, »in einigen Fällen« bei 1 : 200 Millionen Adrenalin, das in die Carotis eingespritzt wird. Wie Moltschanow mit dieser Methode, bei Injektion von arteriellem Hundeblut in den arteriellen Teil des Kreislaufs des Versuchstieres den normalen Adrenalingehalt des Blutes messen will (S. 524 ff.), ist uns unerfindlich; die Adrenalinkonzentration im Blut des Versuchstieres kann ja durch Einspritzung des fremden Arterienblutes nicht vermehrt werden.

Als ebenso wesentlicher Vorzug des Froschpräparates ist zu betrachten, daß die zu jeder Prüfung nötige Flüssigkeitsmenge sehr viel kleiner ist als die für jede Messung am Froschbulbus oder Säugetierdarm nötige Menge (bei den folgenden Versuchen stets nur 0,2 ccm).

1. Methode.

Nur in nebensächlichen Punkten wich die Methode von der früher gegebenen Beschreibung[1]) ab. Es wurde für eine bessere Befestigung der die Ringersche Lösung aus der Mariotteschen Flasche in die Aorta des Frosches leitenden Glaskanüle gesorgt. Die Glaskanüle wurde dicht über ihrem engen Aortenende rechtwinkelig nach oben abgebogen, wodurch das quantitative Einströmen der durch den Gummischlauch eingespritzten Lösungen (immer 0,2 ccm) besser als mit der alten Anordnung gewährleistet wurde. Schließlich wurde die Einspritzung in den Schlauch so vorgenommen, daß einerseits die eingespritzte Flüssigkeit vor dem Eintritt in die Froschaorta keine Verdünnung durch beiströmende Ringer-Lösung erlitt, d. h. die Lösung wurde dicht oberhalb des Aortenendes der Glaskanüle eingespritzt, und mit einer solchen Geschwindigkeit, daß nicht mehr Flüssigkeit aus der Vene abtropfte als aus der Spritze zugegeben wurde. Andererseits wurde jede Drucksteigerung in der Mariotteschen Flasche, wie sie durch zu schnelle Injektion eintritt, vermieden. Beide Fehler werden leicht und sicher dadurch ausgeschaltet, daß die Injektion mit einer so großen Geschwindigkeit geschieht, daß sich der Flüssigkeitsspiegel im Steigrohr der Flasche nicht im geringsten verschiebt[2]). Von der Technik der Injektion hängt die Genauigkeit des Ausschlages am Präparat sehr wesentlich ab. Vor jeder Injektion wurde die Tropfengeschwindigkeit mit der Stoppuhr kontrolliert und eventuell durch vorübergehende Drucksteigerung des Systems auf den Ursprungswert (meist 5 Tropfen in 20 Sekunden) gebracht. Alle Adrenalinlösungen wurden unmittelbar vor der Injektion aus der Stammlösung 1 : 1000 (Suprarenin HCl synthet. Höchst) ganz frisch hergestellt.

2. Gefäßverengernde Wirkung des arteriellen Blutes.

Bei unseren früheren Versuchen[1]), die vasokonstriktorische Wirkung des Blutes am Froschpräparat zu messen, wurde Blutserum ver-

---

1) P. Trendelenburg, Bestimmung des Adrenalingehaltes im normalen Blut usw. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1910, 63. Bd., S. 161. — E. Bröking und P. Trendelenburg, Adrenalinnachweis und Adrenalingehalt des menschlichen Blutes. Deutsches Archiv für klinische Medizin 1911, 103. Bd., S. 168.

2) R. G. Pearce (Untersuchungen zur Dynamik der Gefäßverengerung und -erweiterung usw., Zeitschrift für Biologie 1913, 62. Bd., S. 243) gibt an, die Injektionen dadurch möglichst exakt vorgenommen zu haben, daß er die Geschwindigkeit so einstellte, »daß die Luftblase in dem Rohr der Mariotteschen Flasche immer in derselben Zeit sich bildete, gleich ob injiziert wurde, oder nicht«. Nach diesem Verfahren muß die Injektion jeder nicht gefäßerweiternd wirkenden Lösung unendlich lange dauern.

wendet. Die damals geäußerte Vermutung, daß die gefäßverengernde Wirkung des Blutserums auf die Froschgefäße eine Folge des im Blut enthaltenen Adrenalins sei und der Versuch, die Frage nach der Höhe der im Blut vorhandenen Adrenalinkonzentration zahlenmäßig zu beantworten, läßt sich nach den Einwänden von O'Connor[1]) nicht mehr aufrecht erhalten. O'Connor zeigte, daß die gefäßverengernden Wirkungen des Serums erst mit der Gerinnung des Blutes auftreten und daß sie mit Sicherheit keine Adrenalinwirkungen sind. Statt Blutserum ist deshalb ungerinnbar gemachtes Blut zu untersuchen. Diesen Weg beschritt O'Connor, und er kam zu dem Schluß, daß Arterien- und Venenplasma am Froschpräparat unwirksam oder nur so schwach wirksam sei, daß ein Adrenalingehalt nicht mehr mit Sicherheit nachweisbar sei.

Einer so negierenden Ansicht konnten wir uns nicht anschließen[2]), da wir an empfindlichen Präparaten auch mit ungeronnenem Blut, mit Zitrat- oder Hirudinplasma, einwandfreie Ausschläge erhielten.

Der näheren Analyse der Natur der gefäßverengernden Wirkung ungeronnenen Blutes dienten die ersten Versuchsreihen.

Technik der Blutuntersuchung.

Aus Gründen, die weiter unten ersichtlich werden, verzichteten wir auf die Untersuchung des abzentrifugierten Blutplasmas, sondern verwendeten nur das ungeteilte Blut, dessen Gerinnung durch Zusatz von zitronensaurem Natrium verhindert wurde. Ein Zusatz von

4,45 Uhr — Adrenalin 1 : 1 Million, 0,2 ccm

5,15 Uhr — Adrenalin 1 : 1 Million + $^1/_{10}$ mg Hirudin, 0,2 ccm

Fig. 1. Abschwächung der Adrenalinwirkung durch Hirudinzusatz.

Hirudin erwies sich als unzweckmäßig, da Hirudin die Eigenschaft hat, die Blutgefäße des Frosches zu erweitern[3]), so daß beim Zusatz

1) J. M. O'Connor, Über Adrenalinbestimmung im Blute. Münchener medizinische Wochenschrift 1911, Nr. 27. — J. M. O'Connor, Über den Adrenalingehalt des Blutes. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1912, 67. Bd., S. 195.

2) P. Trendelenburg, Zur Bestimmung des Adrenalingehaltes im Blut. Münchener medizinische Wochenschrift 1911, Nr. 36.

3) Die Gefäßerweiterung und die Abschwächung der Adrenalinwirkung durch Hirudin wurde schon von R. H. Kahn beobachtet. (Zur Frage nach der Adrenalinämie. Pflügers Archiv 1912, 144. Bd., S. 251.)

von Hirudin zu Adrenalinlösungen eine Abschwächung der Gefäßverengerung gegenüber gleich starken reinen Adrenalinlösungen eintritt (Fig. 1). Weiter macht sich besonders der Umstand störend geltend, daß die dauernde Durchströmung des Präparates mit schwachen Hirudinkonzentrationen (0,01 pro Mille), wie sie zur sicheren Vermeidung von intravaskulären Gerinnungen unumgänglich ist, die Empfindlichkeit des Präparates stark herabsetzt.

Befriedigende Ergebnisse erhielten wir bei dem auch schon von O'Connor verwendeten Zitratzusatz. Durch Vorversuche im Reagenzglas wurde festgestellt, daß das von uns verwendete Zitratblut (siehe unten) nach Zusammenbringen mit reichlichen Mengen normaler Ringer-Lösung noch zur Gerinnung kam, daß diese aber ganz ausblieb, wenn das Zitratblut mit 0,1- und 0,2%iger Zitrat-Ringer-Lösung gemischt wurde. Deshalb wurden die Präparate dauernd mit 0,2% Na-citricum enthaltender Ringer-Lösung durchströmt. Dieser Gehalt an Zitrat hat, wie aus den später mitzuteilenden Kurven ohne weiteres hervorgeht, keinen schädigenden Einfluß auf die Empfindlichkeit des Präparates. Bald nach der Durchleitung der Zitratlösung treten in der gesamten Beinmuskulatur des Frosches heftige fibrilläre Muskelzuckungen auf, die aber nach mehreren Stunden völlig schwinden und für das Experiment ohne Bedeutung sind, da die Prüfungen wegen der anfangs zu geringen, erst nach einigen Stunden auf eine genügende Höhe steigenden Empfindlichkeit des Präparates nicht vor Ablauf eines halben, meist eines ganzen Tages begonnen wurden.

Die Gerinnung des unverdünnten Kaninchenblutes wird durch 0,8%igen Zusatz von Na-citricum noch nicht mit Sicherheit verhindert, während 1,6% Zitrat jede Gerinnung ausschließt. Für unsere Versuche verdünnten wir das Blut sofort nach der Entnahme mit der gleichen Menge 4%iger Zitratlösung, und wir nahmen die weiteren Verdünnungen dieser 2% Zitrat enthaltenden Blutmischung 1 : 2 mit 0,2%iger Zitrat-Ringer-Lösung vor. Bei diesem Verfahren kam nie eine Gerinnung im Präparat vor. Da die Blutproben zur Injektion stets stark verdünnt wurden, meist auf das 5fache, und da wir fanden, daß die Einspritzung reiner Zitrat-Ringer-Lösungen erst in stärkerer Konzentration (4—10%ig) auf die Froschgefäße, und zwar im Sinne einer Gefäßerweiterung, einwirkt, waren Störungen in der gefäßverengernden Wirkung des Blutes durch den Zitratzusatz nicht zu befürchten. Um aber jeden Fehler, der durch das Zitrat verursacht werden könnte, mit voller Sicherheit auszuschließen, wurden alle Adrenalinlösungen vor ihrer Einspritzung in genau der gleichen

Weise wie die mit ihnen verglichenen Blutproben mit 4%iger und weiter mit 0,2%iger Zitratlösung verdünnt, so daß bei allen Einspritzungen einer Versuchsreihe ganz die gleichen Zitratmengen mit dem Blut oder Adrenalin in das Gefäßsystem kamen.

Zunahme der gefäßverengernden Wirkung des Blutes beim Stehen.

In den ersten Versuchen wurde Zitratblut oder Zitratplasma geprüft, das mehrere Stunden lang abgestanden hatte. Auch bei Fehlen jeder Spur von Gerinnung erhielten wir mit diesem Blut an empfindlichen Präparaten eine regelmäßige starke Gefäßverengerung, die zwar schwächer als die des zugehörigen Blutserums war, aber doch Zweifel an der Richtigkeit der O'Connorschen Auffassung, nach der das Blut seine gesamten gefäßverengernden Wirkungen erst durch die Gerinnung erhält, erregen mußte.

Die gefäßverengernde Wirkung des ungeronnenen, abgestandenen Blutes ist keine Wirkung des im Blut etwa enthaltenen Adrenalins. Denn in Versuchen, in denen das Froschgefäßsystem mit Ergotoxin vergiftet und dadurch adrenalinrefraktär gemacht wurde (siehe unten S. 166), blieb die Wirksamkeit des abgestandenen, ungeronnenen Blutes oder Plasmas erhalten, obgleich Adrenalin unwirksam geworden war.

Hiermit schien die Möglichkeit, am Froschpräparat den wahren Adrenalingehalt des Blutes zu messen, geschwunden. Aber es zeigte sich, daß die mit altem ungeronnenen Blut nachweisbaren erheblichen gefäßverengernden Wirkungen dem frischen Blute fehlen, d. h. daß die diese Wirkungen auslösenden Substanzen nicht im Blut präformiert vorhanden sind. Die Bildung gefäßverengernder Körper im ungeronnenen Blut nimmt nach der Entnahme aus dem Körper rasch steigend zu, so daß das einige Minuten oder ein paar Stunden alte Zitratblut eine viel stärkere gefäßverengernde Wirkung äußert als frisches Zitratblut.

Die Geschwindigkeit, mit der die gefäßverengernde Wirkung des Zitratblutes außerhalb des Körpers zunimmt, sei an folgendem Versuch gezeigt (Fig. 2).

Das Blut wurde mit feiner Nadel aus der unverletzten Carotis eines urethannarkotisierten Kaninchens in eine Spritze aufgesaugt, in der oben angegebenen Weise mit den Zitratlösungen auf 1:10 verdünnt und so rasch als möglich in das Präparat eingespritzt. Diese Blutprobe, die bei Beginn der Einspritzung nur 20 Sekunden alt war, hatte an dem außerordentlich empfindlichen Präparat, das auf Adre-

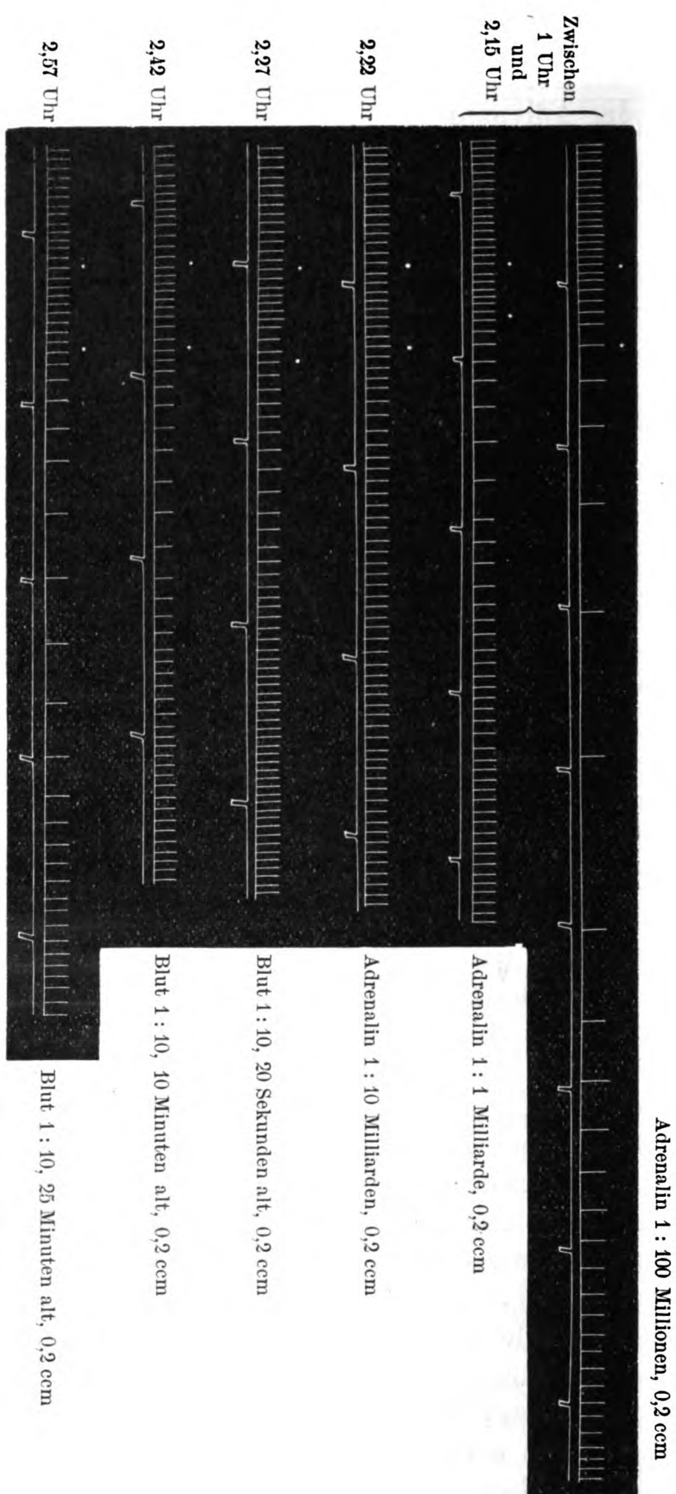


Fig. 2. Zunahme der gefäßverengernden Wirkung des Blutes mit dem Alter desselben.

nalin noch in der Konzentration $1 \cdot 10^{-10}$ deutlich ansprach[1]) (mehrere in der Figur nicht wiedergegebene Kontrollinjektionen), eine nur geringe Abnahme der aus der Vene des Frosches ausfließenden Flüssigkeitsmenge zur Folge. Eine auf die gleiche Weise hergestellte, aber nach 10 Minuten langem Stehen eingespritzte gleichstarke Blutverdünnung wirkte schon bedeutend stärker, und eine nach weiterem $^1/_4$stündigen Aufenthalt in der Spritze, also 25 Minuten alte injizierte Blutprobe drückte die Zahl der ausfließenden Tropfen bis fast Null herunter. (Eine nicht wiedergegebene Kontrolleinspritzung am Ende der Versuchsreihe mit frischem, nur 20 Sekunden altem But bewies, daß die Empfindlichkeit des Präparates in der Zwischenzeit nicht zugenommen hatte, sondern im Gegenteil ein wenig abgesunken war[2]).)

Hieraus folgt, daß wir zur Untersuchung des wahren Adrenalingehaltes am Froschpräparat das Plasma ebensowenig verwenden können wie das Serum, da sich während des Abzentrifugierens schon reichliche Mengen gefäßverengernd wirkender Körper bilden.

Alle im folgenden erwähnten Bluteinspritzungen erfolgten daher so rasch als möglich nach der Entnahme aus dem Blutkreislauf des Tieres und nach der Mischung mit den Zitratlösungen; Beobachtungen mit der Stoppuhr zeigten, daß die zwischen Beginn der Entnahme und Beginn der Einspritzung verflossene Zeit stets 20—22 Sekunden betrug.

Die Erscheinung, daß das ungeronnene Blut viel stärkere gefäßverengernde Eigenschaften zeigt als sie dem frischen Blut eigen sind, ist nur so zu deuten, daß sich im Blut neue gefäßverengernd wirkende Körper bilden, wie es O'Connor beim Gerinnungsvorgang schon annahm. Sie spricht aber gegen die Richtigkeit der Annahme von Cushny und Gunn[3]), die bei künstlichen Durchblutungsversuchen am Kaninchenherzen keinen Unterschied in der gefäßverengernden Wirkung des Serums und des Plasmas fanden und hieraus schlossen, daß im Serum nicht neue gefäßverengernde Substanzen, die dem normalen Blut fehlen, auftreten, sondern daß lediglich

1) Die in 0,2 ccm dieser Konzentration eingespritzte, am Präparat wirksame Menge Adrenalin ist = 0,000 000 02 mg!

2) Nachträglich stellten wir fest, daß schon P. Kaufmann (Über die vasokonstriktorische Wirkung des Blutserums auf die Gefäßwand. Zentralblatt für Physiologie 1913, Nr. 27, S. 527) darauf hinwies, daß das unverdünnte Zitratplasma nach einigem Stehen eine Zunahme, bzw. das Neuauftreten gefäßverengernder Substanzen zeigt. Kaufmann nahm seine Versuche am künstlich durchströmten Kaninchenohr vor.

3) A. R. Cushny und J. A. Gunn, The action of serum on the perfused heart of the rabbit. Journal of Pharmacology and experimental Therapeutics 1913, 5. Bd., S. 1.

die aus dem Körperkreislauf entfernten und mit Salzlösung durchströmten Blutgefäße eine vorher nicht vorhandene hochgradige Reaktionsfähigkeit gegen Proteine, ja vermutlich gegen alle Kolloide erwerben. Nach unseren Ergebnissen liegt der Grund für die starke Gefäßverengerung durch altes Plasma oder Serum in dem Neuauftreten vorher nicht oder nur in sehr viel geringerer Menge enthaltener Stoffe. Die von Cushny und Gunn beobachtete Zunahme der Empfindlichkeit der Herzblutgefäße gegen Proteine des Serums dürfte wohl mit der von uns schon früher wiederholt erwähnten sehr starken Steigerung der Empfindlichkeit der Froschblutgefäße gegen gefäßverengernd wirkende Körper identisch sein, und zwar gegen alle gefäßverengernden Körper, nicht nur in spezifischer Weise gegen die Blutproteine oder gegen Kolloide, sondern auch gegen die krystalloiden Alkaloide, wie Adrenalin, oder gegen anorganische Salze, wie Chlorbarium.

Wirkung des frisch entnommenen Arterienblutes auf die Froschgefäße.

Ehe die Frage nach der Natur der gefäßverengernd wirkenden Stoffe des frischen Blutes erörtert werden soll, seien einige Bestimmungen mitgeteilt, in denen an hochempfindlichen Präparaten diese Wirkung mit der Wirkung frisch bereiteter Adrenalinlösungen verglichen wurde. Diese Bestimmungen erlauben zwar noch nicht ohne weiteres positive Angaben über die Höhe des Adrenalingehaltes im Blut zu geben, aber sie sind geeignet, den möglicherweise vorhandenen Maximalwert mit viel größerer Genauigkeit als dies bisher der Fall war, festzulegen.

Die Zahl dieser Bestimmungen ist eine beschränkte. Da nämlich die gefäßverengernde Wirkung des frischen Blutes — geprüft wurde immer das Carotisblut urethannarkotisierter Kaninchen — eine außerordentlich geringe ist, zeigt die Mehrzahl der Präparate auf die Einspritzung des im Verhältnis 1 : 5 verdünnten Blutes keine Gefäßverengerung. Für frisches Blut und nicht maximal empfindliche Präparate besteht also O'Connors Angabe, daß der Adrenalingehalt des ungeronnenen Blutes jenseits der Nachweisbarkeit liegt, zu Recht. Anders aber, wenn hochempfindliche Präparate verwendet werden, wie sie unter größeren Versuchsreihen hin und wieder auftreten, leider so selten, daß die Zahl der Bestimmungen klein bleiben mußte.

An diesen Ausnahmepräparaten, die auf eine Adrenalinkonzentration von 1 : 1 Milliarde oder darunter noch ansprechen, hat frisches Zitratblut vom Kaninchen einen sicheren gefäßverengernden Einfluß.

Versuch 1 (Fig. 3). 0,2 ccm einer Adrenalinlösung 1 : 10 Milliarden führt zu einer Gefäßverengerung, die geringer ist als die durch frisches Zitratblut 1 : 10, 0,2 ccm, hervorgerufene Verengerung. (Durch 5malige

Wiederholung der genannten Adrenalineinspritzung ließ sich feststellen, daß das Präparat in seiner Empfindlichkeit sich kaum, und zwar nach der negativen Seite hin, veränderte.)

Das unverdünnte Blut hatte also eine etwas stärkere Gefäßverengerung als eine Adrenalinlösung 1 : 1 Milliarde. (Daß die Wirkung der Lösung 1 : 10 Milliarden eine echte Adrenalinwirkung und

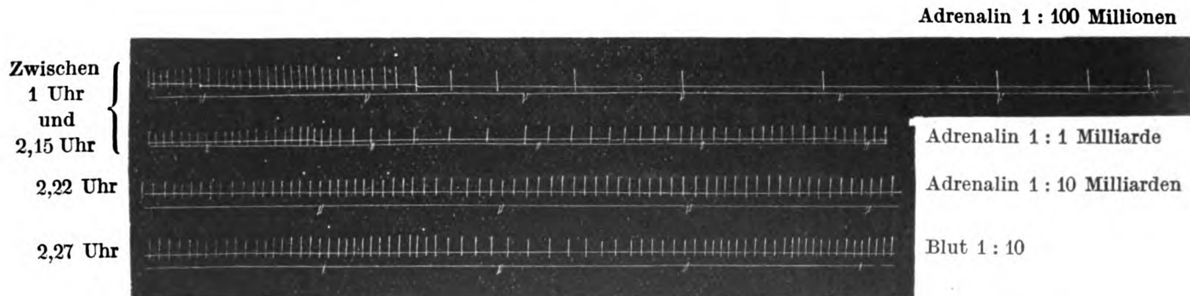


Fig. 3. Gefäßverengernde Wirkung frischen Carotisblutes 1 : 10, verglichen mit Adrenalinlösungen 1 : 100 Millionen, 1 : 1 Milliarde und 1 : 10 Milliarden, je 0,2 ccm.

nicht etwa eine Zitratwirkung ist, ergibt sich aus dem Vergleich mit der Wirkung der Lösung 1 : 100 Millionen und 1 : 1 Milliarde.)

Versuche 2 und 3 (Fig. 4). Diese beiden Versuche wurden am gleichen Präparat vorgenommen. Das auf das 5fache verdünnte Zitrat-

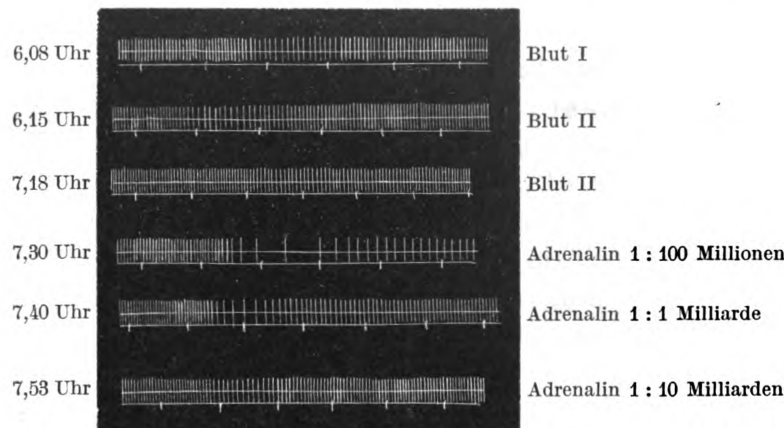


Fig. 4. Gefäßverengernde Wirkung frischen Carotisblutes (I und II), 1 : 5, verglichen mit Adrenalinlösungen 1 : 100 Millionen, 1 : 1 Milliarde und 1 : 10 Milliarden, je 0,2 ccm. (Zwischen 6,15 Uhr und 7,18 Uhr wurde Blut II noch mehrmals mit stets gleicher Wirkung eingespritzt; hier nicht reproduziert.)

blut des Kaninchens I wirkte etwas schwächer als das Zitratblut des Kaninchens II (zwei gleich verlaufende Prüfungen). Die aus hier nicht zu erörternden Gründen erst später vorgenommene Auswertung des Blutes II, wieder 0,2 ccm einer Verdünnung 1 : 5, ergab, daß die gefäßverengernde Wirkung a) weit schwächer, als die einer Adrenalin-Zitratlösung 1 : 1 Mil-

liarde, dagegen b) nahezu ebenso stark wie die einer Lösung 1 : 10 Milliarden war.

Die gefäßverengernde Wirkung des unverdünnten Blutes I war also etwa ebenso stark, die des unverdünnten Blutes II etwas stärker als die einer Adrenalinlösung 1 : 2 Milliarden.

Versuch 4 (Fig. 5). Das Zitratblut 1 : 5 eines neuen Tieres wirkte a) viel schwächer als Adrenalin 1 : 1 Milliarde, b) etwas stärker als Adrenalin 1 : 10 Milliarden und c) deutlich schwächer als Adrenalin 1 : 5 Milliarden. Hieraus folgt, daß dem unverdünnten Blut eine etwas stärkere Wirkung als einer Adrenalinlösung 1 : 2 Milliarden und eine deutlich schwächere als einer Lösung 1 : 1 Milliarde zukommt.

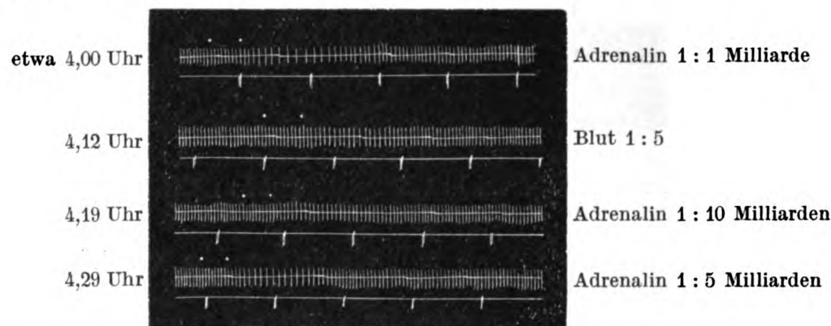


Fig. 5. Gefäßverengernde Wirkung frischen Carotisblutes 1 : 5, verglichen mit Adrenalinlösungen 1 : 1, 1 : 5 und 1 : 10 Milliarden, je 0,2 ccm.

Zusammenfassend läßt sich aus diesen Versuchen schließen, daß das nicht geronnene, nicht über 20 Sekunden alte Blut aus der Carotis urethannarkotisierter Kaninchen mit Sicherheit nicht viel mehr Adrenalin, als einer Konzentration von 1 : 1 bis 1 : 2 Milliarden entspricht, enthalten kann. Alle in früheren Arbeiten am Froschpräparat oder mit anderen Methoden erhaltenen Werte, die, soweit sie überhaupt zu positiven Angaben führten, durchweg viel stärkere Konzentrationen nennen, sind durch methodische Fehler entstellt. Mit welcher Sicherheit in unseren Versuchen eine Adrenalinkonzentration im Blut von etwa 1 : 100 Millionen aufzufinden gewesen wäre, lehrt die Betrachtung der Fig. 3.

Erwähnt sei, daß wir gelegentlich eine erheblich stärkere gefäßverengernde Wirkung frischen Blutes fanden, so daß das unverdünnte Blut entsprechend einer Adrenalinkonzentration bis zu 1 : 100 Millionen wirkte. Zweifellos liegt der Grund dieser Ausnahmeresultate in einer besonderen Empfindlichkeit des verwendeten Präparates gegen im Blut vorhandene gefäßverengernde Stoffe. Denn bei solchen Präparaten wirkten alle Blutproben verschiedener Tiere übermäßig stark, während das gleiche Blut an anderen Präparaten diese starke Wirkung nicht zeigte.

3. Ist die gefäßverengernde Wirkung des Blutes eine Adrenalinwirkung?

Vor einer Entscheidung dieser Frage ist festzustellen, daß die Abnahme der durch das Präparat fließenden Flüssigkeitsmenge nach der Einspritzung des Blutes eine Wirkung chemischer, im Blute enthaltener Körper und nicht der Ausdruck physikalischer Eigenschaften des Blutes ist. Die Möglichkeit, daß die Viskosität des Blutes durch Verlangsamung der Geschwindigkeit des Flüssigkeitsdurchflusses eine aktive Gefäßverengerung vortäuschen kann, ist abzulehnen. Denn am frisch hergestellten Präparat ist selbst unverdünntes Blut ganz wirkungslos; die Einflüsse der Viskosität können sich aber, da sie an die im Laufe des Versuchs nicht abgeänderten physikalischen Eigenschaften des Präparates gebunden sind, nicht nach anfänglicher Latenz erst später geltend machen. Weiter läßt sich durch einen chemischen Eingriff, wie weiter unten noch ausführlicher gezeigt werden soll, nämlich durch Ergotoxinvergiftung, die Reaktion des alten Präparates gegen frisches Blut vollständig unterdrücken, das Blut wirkt am ergotoxinvergifteten Präparat nicht mehr, obgleich weder die kapillaren Kräfte des Präparates noch die viskösen Werte des Blutes durch die Ergotoxinvergiftung abgeändert sein können.

Um aber jede Erörterung über Störung der Kurven durch Viskosität vollends überflüssig zu machen, wurden alle Blutproben nur in starker Verdünnung, meist in der Verdünnung 1:5, und nie in schwächerer Verdünnung, eingespritzt.

Da sich, wie oben gezeigt wurde, schon wenige Minuten nach Entnahme des Blutes aus dem Kreislauf eine Zunahme der gefäßverengernden Wirkung nachweisen läßt, liegt die Vermutung nahe, daß die bei dem frischen Blut beobachtete schwache gefäßverengernde Wirkung auf der Bildung neuer, im strömenden Blut des intakten Kreislaufes nicht vorhandener Substanzen während der von dem Beginn der Blutentnahme aus der Carotis des Tieres bis zur vollendeten Passage der Zitratblutverdünnung durch die Froschgefäße verstreichenden Zeit beruht.

Diesen Einfluß durch außerhalb des Körpers im Blut entstandene Substanzen suchten wir durch sehr schnelles Arbeiten möglichst klein zu halten: bis zur Einspritzung blieb das Blut nur 20 Sekunden in der Spritze. Aber da bis zum Maximum der Wirkung des eingespritzten Blutes, wie die Kurven zeigen, noch etwa eine Minute verstrich, ist eine Störung der Kurve durch neu entstandene, im Blute nicht präformiert enthaltener Stoffe nicht auszuschließen.

Die unmittelbare Entscheidung, ob die gefäßverengernde Wirkung des frischen Zitratblutes eine reine Adrenalinwirkung ist oder nicht, wäre sehr leicht dadurch zu bringen, daß man das frische Blut des normalen Tieres mit einer nach der Nebennierenexstirpation, oder nach der Nebennierenvenen-Unterbindung gewonnenen Blutprobe vergleicht: nur ersteres darf seine Wirkung zeigen, letzteres muß wirkungslos sein. Wir sind aber infolge des vorzeitigen Abbruches unserer Arbeit leider nicht mehr dazu gekommen, dieses einfache Experimentum crucis anzustellen. Es soll nachgeliefert werden.

Einen mittelbaren Beweis suchten wir auf folgenden Wegen zu liefern.

1. Durch Stewart und Harvey[1]), Kaufmann[2]) und Pearce[3]) ist bekannt, daß die Gifte Apokodein und Ergotoxin, die bekanntlich die Gefäßmuskulatur des Warmblüters gegen die gefäßverengernde Wirkung des Adrenalins unempfindlich machen, die Gefäßwirkung des Serums nicht unterdrücken. So war zu vermuten, daß nach der Durchströmung eines genügend empfindlichen Froschpräparates mit Ergotoxinlösung, die, wie Pearce zeigte, auch an den Froschgefäßen die Adrenalinverengerung aufhebt, der positive oder negative Ausfall einer Bluteinspritzung die Adrenalinnatur der gefäßverengernd wirkenden Substanz des frischen Blutes aufdecken mußte. Die im ungeronnenen Blut beim Stehen auftretenden Substanzen verhalten sich nämlich ebenso wie die bei der Gerinnung im Serum sich bildenden gefäßverengernden Körper: nach der Ergotoxinvergiftung des Froschgefäßsystems war altes Zitratblut oder -plasma noch wirksam. Trotzdem ließ sich die Differentialdiagnose zwischen Adrenalinwirkung und Wirkung sekundär entstandener, gefäßverengernder Stoffe durch Ergotoxin nicht durchführen. Denn der Unterschied in der Reaktion der ergotoxinvergifteten Froschgefäße gegen Adrenalin und sekundär entstandene Substanzen ist kein absoluter, sondern nur ein quantitativer; am ergotoxinvergifteten Frosch findet sich neben der völligen Unterdrückung der Adrenalinwirkung eine deutliche Abschwächung der Wirkung von altem Blut oder Plasma.

---

1) H. N. Stewart und S. C. Harvey, The vasodilation and vasoconstrictor properties of blood serum and plasma. Journal of experimental Medicine 1912, 16. Bd., S. 103.

2) P. Kaufmann, Über die vasokonstriktorische Wirkung des Blutserums auf die Gefäßwand. Zentralblatt für Physiologie 1913, Nr. 27, S. 527.

3) R. G. Pearce, Studien über antagonistische Nerven. Nr. VII. Zeitschrift für Biologie 1913, 62. Bd., S. 243.

Fig. 6 zeigt, wie selbst bei sehr vorsichtiger Ergotoxinvergiftung des Präparates die Plasmawirkung abgeschwächt wird. Nach Festlegung der Wirkung einer Adrenalinlösung 1 : 20 Millionen und eines auf das Vierfache verdünnten Plasmas wurde das Präparat durch Durchleiten einer Ergotoxin-Ringer-Lösung vergiftet. $^1/_4$ Stunde später eingespritzte Plasmaverdünnung hatte eine deutlich geringere gefäßverengernde Wirkung als vor der Vergiftung, obgleich das Präparat nur so schwach vergiftet war, daß eine etwas später vorgenommene Einspritzung von Adrenalin 1 : 20 Millionen noch eine ganz schwache Wirkung äußerte.

Wenn wir also an einem unserer Präparate (Versuch 1) nach der Vergiftung mit Ergotoxinlösung 1 : 300000 ein völliges Ver-

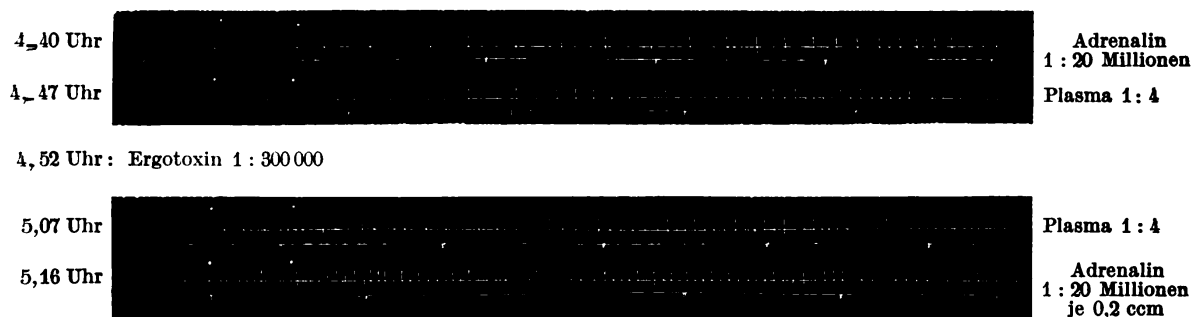


Fig. 6. Ergotoxinvergiftung des Froschpräparates hebt die Adrenalinwirkung auf, die Plasmawirkung bleibt bestehen, wird aber abgeschwächt.

schwinden der am unvergifteten Präparat sehr deutlich ausgeprägten gefäßverengernden Wirkung ganz frischen Blutes (1 : 10, vgl. Fig. 3) sahen, so sind wir noch nicht berechtigt, diese Tatsache als Beweis für die Adrenalinnatur der gefäßverengernden Substanz des frischen Blutes hinzunehmen. Aber die Unwirksamkeit läßt zweifellos die Möglichkeit, daß wir an unseren hochempfindlichen Präparaten tatsächlich das Adrenalin des Blutes messen können, offen.

2. Dieser Möglichkeit den Charakter der Wahrscheinlichkeit zu geben, gelang uns auf anderem Weg. Wir versuchten, zu bestimmen, welche Adrenalinkonzentration im arteriellen Blut des Kaninchens zu erwarten ist. Wenn wir wissen, welche Adrenalinmenge aus den Nebennieren des Kaninchens in die Venen abgegeben wird, und wenn wir zweitens messen, wie stark in das Venenblut infundierte Adrenalinlösungen verdünnt werden, d. h. welche Adrenalinkonzentration im arteriellen Blut einer in der Zeiteinheit durch die Vene in den Kreislauf eingelaufenen Adrenalinmenge entspricht, muß

sich der normale Adrenalingehalt des arteriellen Blutes bei der physiologischen Dauerinfusion in die Nebennierenvenen hinein berechnen lassen.

4. Höhe der Adrenalinkonzentration im Arterienblut bei intravenösen Dauerinfusionen.

Die Adrenalinlösungen, die zur sicheren Haltbarmachung schwach sauer gemacht wurden, infundierten wir mit Hilfe des Straubschen Infusionsapparates in ganz gleichbleibender Geschwindigkeit in die Ohr- oder Jugularvene urethannarkotisierter Kaninchen. Die Blutentnahme geschah aus dem Blutstrom der Carotis durch Punktion mit feiner Nadel, wie früher angegeben wurde, und wieder wurde so rasch mit den Zitratlösungen verdünnt, daß die Injektion in das Froschgefäßsystem spätestens 20—22 Sekunden nach der Entnahme aus dem Kreislauf stattfand. Da für jede Prüfung am Präparat nur 0,2 ccm Blut abgezapft wurde, konnten lange Versuchsreihen am gleichen Tier vorgenommen werden, ohne daß eine Schädigung durch Blutverlust zu befürchten gewesen wäre.

Die Blutentnahme erfolgte jeweils nicht früher als $2^1/_2$ bis 3 Minuten nach Beginn der Dauerinfusion, d. h. erst zu einer Zeit, wo der zur Kontrolle häufig geschriebene Blutdruck eine ganz stationäre Erhöhung zeigte und demnach die Erhöhung der Adrenalinkonzentration des arteriellen Blutes ein konstantes neues Niveau eingenommen hatte. Nach jeder Blutentnahme wurde die Infusion, deren Menge gegen $^1/_2$ bis 2 ccm pro Minute und pro Kilo betrug, vorübergehend abgestellt, um den Kreislauf des Tieres nicht mit Adrenalin und Flüssigkeit zu überlasten.

Die Auswertung der während der Infusion erhaltenen Blutproben wurde nicht mit reinen Adrenalin-Ringer-Lösungen angestellt. Auf diesem Weg hätte nur die gefäßverengernde Gesamtwirkung des Infusionsblutes gemessen werden können, die sich aus dem Normalgehalt des Blutes an Adrenalin + eventuellen sonstigen gefäßverengernden Substanzen + endlich dem durch die Infusion einverleibten Adrenalin zusammensetzt. Wir mischten vielmehr zu den Vergleichsadrenalinlösungen normales, bei abgestellter Infusion gewonnenes Carotis-Zitratblut in solcher Menge hinzu, daß die Adrenalinlösungen den gleichen Blutgehalt (meist 1 : 5) und selbstverständlich auch den gleichen Zitratgehalt hatten, wie die Injektionen des Infusionsblutes. Auf diese Weise wurde der Normalgehalt des Blutes an gefäßverengernden Substanzen aus der Rechnung gehalten und einwandfrei nur das aus der Infusion herrührende Adrenalin gemessen.

Um die erhaltenen Werte besser vergleichen zu können, haben wir den Ergebnissen einen zahlenmäßigen Ausdruck gegeben. Als Verteilungsquotienten bezeichnen wir das Verhältnis zwischen der bei der Auswertung des Carotisblutes mit der Froschmethode in 1 ccm des strömenden Carotisblutes gefundenen Adrenalinmenge und der innerhalb einer Minute pro Kilo Tier infundierten Adrenalinmenge $\left(\text{also } Q = \frac{\text{Adrenalin in 1 ccm Blut}}{\text{Adrenalin, pro Min. und pro Kilo infundiert}}\right)$. Die Menge des infundierten Adrenalins wurde so bemessen, daß das im Arterienblut kreisende Infusionsadrenalin an dem gerade zur Verfügung stehenden Präparat gut nachzuweisen war. Wir fanden:

Versuch 1 (Fig. 7). Während einer intravenösen Dauerinfusion mit 2,0 ccm einer Adrenalinlösung 1 : 100000 pro Minute und pro Kilo = **0,02 mg Adrenalin pro Minute und pro Kilo** aus dem linken Ventrikel[1])

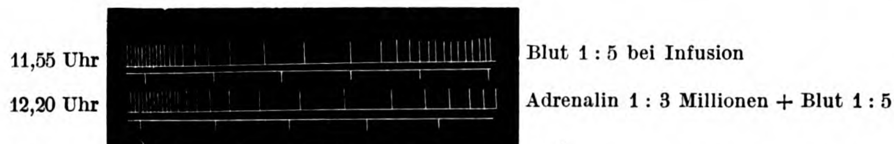


Fig. 7. Messung der Adrenalinkonzentration im Blut des linken Ventrikels bei einer Infusion von 0,02 mg Adrenalin pro Minute und pro Kilo. NB. Bei der 2. Kurve läuft das Kymographion schneller.

entnommenes Blut 1 : 5 wirkte etwa ebenso stark wie eine Adrenalinlösung 1 : 3 Millionen (+ Zusatz von normalem Ventrikelblut 1 : 5!). Die Adrenalinkonzentration des Ventrikelblutes während der Infusion betrug also 1 : 600000, in **1 ccm** war demnach **0,00166 mg** enthalten. Der Verdünnungsquotient war **1 : 12.**

Versuch 2 (Fig. 8). Die Infusion betrug 0,8 ccm der Lösung 1 : 100000 pro Minute und pro Kilo = **0,008 mg pro Minute und pro**

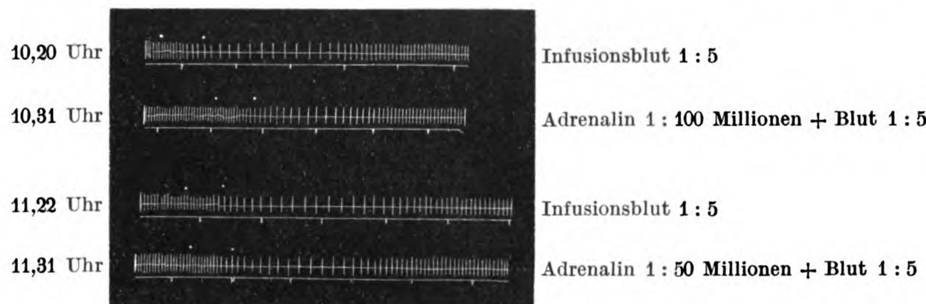


Fig. 8. Messung der Adrenalinkonzentration im Carotisblut bei einer Infusion von 0,008 mg Adrenalin pro Minute und pro Kilo.

1) In diesem Versuch wurde statt des Carotisblutes Blut aus dem linken Ventrikel verwendet.

Kilo. Das 1 : 5 verdünnte frische Carotisblut wirkte a) deutlich stärker als Adrenalin 1 : 100 Millionen und b) genau so stark wie 1 : 50 Millionen. Das unverdünnte Blut enthielt also 1 : 10 Millionen Adrenalin, = **0,0001 mg pro Kubikzentimeter.** Der Quotient war nur **1 : 80.**

Versuch 3 (Fig. 9). Bei einem neuen Tier wird die gleiche Adrenalinmenge infundiert = **0,008 mg pro Minute und pro Kilo.** Die

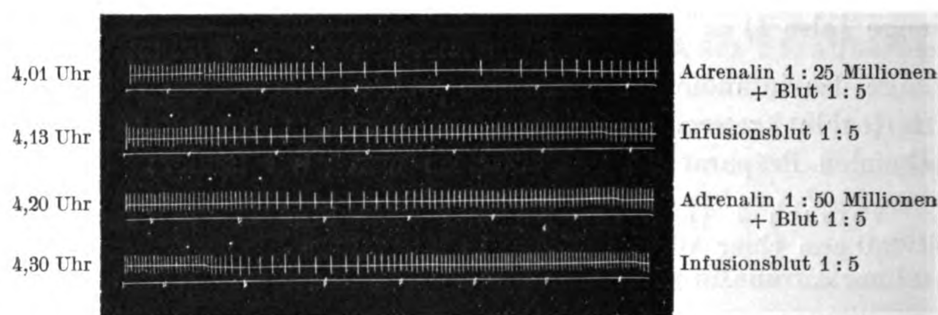


Fig. 9. Messung der Adrenalinkonzentration im Carotisblut bei einer Infusion von 0,008 mg Adrenalin pro Minute und pro Kilo.

Auswertung des 1 : 5 verdünnten Infusionsblutes gibt einen Adrenalingehalt von a) weniger als 1 : 25 Millionen und b) = 1 : 50 Millionen. Der Quotient ist derselbe wie bei 2, = **1 : 80.**

Versuch 4 (Fig. 10). Ein neues Tier erhält 0,6 der Lösung 1 : 100000, = **0,006 mg pro Minute und pro Kilo.** Das 1 : 5 ver-

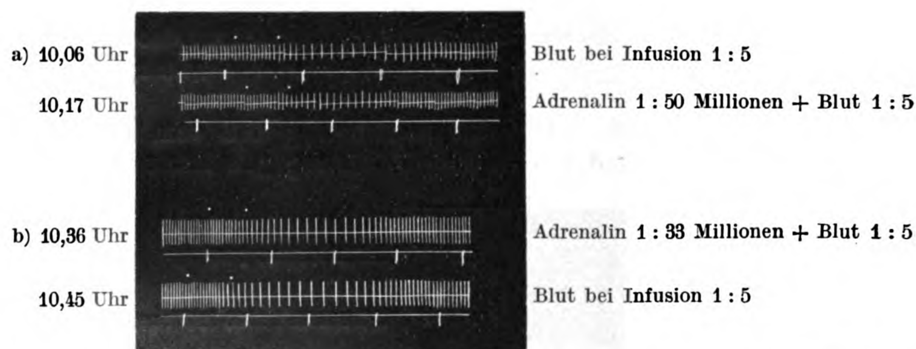


Fig. 10. Messung der Adrenalinkonzentration im Carotisblut bei einer Infusion von 0,006 mg Adrenalin pro Minute und pro Kilo.

dünnte Infusionsblut wirkte a) stärker als Adrenalin 1 : 50 Millionen und b) ebenso wie Adrenalin 1 : 33 Millionen, d. h. das unverdünnte Blut enthielt **pro Kubikzentimeter = 0,00015 mg.** Der Quotient ist **1 : 40.**

Versuch 5 (Fig. 11). Infundiert wurden mit einer Lösung 1 : 200000 die Menge von **0,004 mg pro Minute und pro Kilo.** Das Blut 1 : 5

zeigte einen Adrenalingehalt von 1 : 200 Millionen oder 1 ccm unverdünntes Blut enthielt 0,000025 mg. Der Quotient ist 1 : 160.

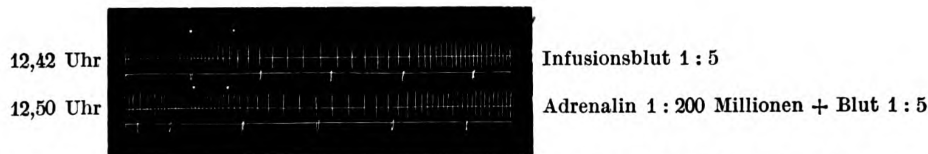


Fig. 11. Messung der Adrenalinkonzentration im Carotisblut bei einer Infusion von 0,004 mg Adrenalin pro Minute und pro Kilo.

Versuch 6 (Fig. 12). Am gleichen Tier wird 0,0025 mg pro Minute und pro Kilo infundiert. Das Blut 1 : 5 hat geringere Gefäßverengerung zur Folge als Adrenalin 1 : 200 Millionen, dagegen ebenso

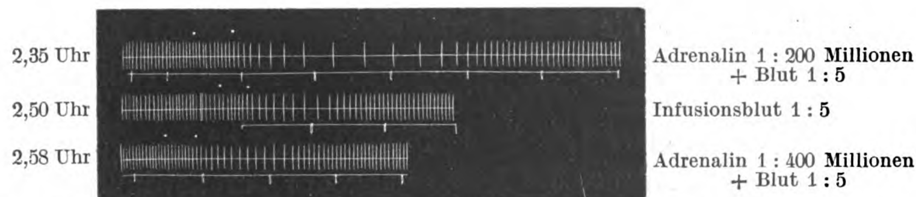


Fig. 12. Messung der Adrenalinkonzentration im Carotisblut bei einer Infusion von 0,0025 mg Adrenalin pro Minute und pro Kilo.

starke wie Adrenalin 1 : 400 Millionen. Im unverdünnten Blut befanden sich also pro Kubikzentimeter = 0,0000125 mg Adrenalin .Der Quotient hat den Wert 1 : 200.

Zusammenfassung der Infusionsversuche.

Versuch	Infundierte Adrenalinmenge pro Minute und pro Kilo	Adrenalinkonzentration im Carotisblut	Verdünnungsquotient	Infusionswert von Versuch 1 = 1	Adrenalin im Blut von Versuch 1 = 1
1	0,02 mg	1 : 600 000	1 : 12	1	1
2	0,008 »	1 : 10 Millionen	1 : 80	0,4	0,06
3	0,008 »	1 : 10 »	1 : 80	0,4	0,06
4	0,006 »	1 : 6,6 »	1 : 40	0,3	0,12
5	0,004 »	1 : 40 »	1 : 160	0,2	0,015
6	0,0025 »	1 : 80 »	1 : 200	0,125	0,0075

Die Betrachtung der letzten drei Stäbe weist eindeutig darauf hin, daß bei der Dauerinfusion hoher Adrenalinmengen eine relativ viel höhere Adrenalinkonzentration im Blute auftritt, als bei der Infusion kleiner Adrenalinmengen. (Nur

der Versuch 4 fällt etwas aus der Reihe, wofür wir keine Erklärung wissen.)

Eine Stütze für die Richtigkeit des hohen Quotienten bei der Infusion starker Adrenalinlösungen findet sich bei Borberg[1]), der in einem Versuch die Blutkonzentration bei einer Infusion mit 0,03 mg Adrenalin pro Minute (leider ist das Gewicht des Tieres nicht angegeben) mit Hilfe der Froschbulbusmethode maß und den Wert von etwa 1 : 250000 fand. Hieraus würde sich, das Gewicht des Kaninchens zu 1 oder 2 kg angenommen, ein Quotient von etwa 1 : 8 bzw. 1 : 4 berechnen. (Nebenbei sei darauf hingewiesen, daß Borberg bei Infusionen mit weniger als 0,03 mg Adrenalin pro Minute mit der Froschaugenmethode im arteriellen Blute kein Adrenalin mehr nachweisen konnte, ein schlagender Beweis für die Unterlegenheit dieser Methode gegen die Froschdurchströmungsmethode.) Ein ebenfalls sehr hoher Quotient, wie in Borbergs Versuch, berechnet sich aus einem weiteren Versuch, den O'Connor[2]) veröffentlichte. O'Connor infundierte 0,7 ccm einer Lösung 1 : 100000 = 0,007 mg pro Minute und pro Kilo und fand bei der Auswertung des Carotisplasmas am Froschpräparat die hohe Konzentration von etwa 1 : 1 Million, so daß der Quotient etwa 1 : 7 beträgt.

Eine Erklärungsmöglichkeit für die Tatsache, daß schwache Adrenalininfusionen die Adrenalinkonzentration des Blutes relativ außerordentlich viel weniger erhöhen als starke Infusionen — ist doch die Konzentration in unserem letzten Versuch nur etwa $^1/_{16}$ der nach dem ersten Versuch zu erwartenden — könnte in einer Abhängigkeit der adrenalinzerstörenden Fähigkeit der Blutgefäße von der absoluten Höhe der sie umgebenden Adrenalinkonzentration oder mit anderen Worten vom Zustand ihrer Funktion (geringe Tonuszunahme bei kleiner und maximaler Tonuszunahme bei starker Infusion) liegen.

In mehreren Versuchen haben wir deshalb die Fähigkeit der Blutgefäße, das in ihnen kreisende Adrenalin zu zerstören, direkt gemessen.

Adrenalinzerstörung im Kreislauf.

Ein Ausdruck für die adrenalinzerstörende Kraft des Kreislaufes ist das Verhältnis zwischen den Adrenalinkonzentrationen im peripheren Arterien- und im venösen Herzblut. Die Bestimmung der

1) N. C. Borberg, Das Adrenalin und der Nachweis desselben. Skandinavisches Archiv für Physiologie 1912, 27. Bd., S. 341.

2) J. M. O'Connor, Über den Adrenalingehalt des Blutes. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1912, 67. Bd., S. 195.

Konzentration im Arterienblut erfolgte genau wie oben erwähnt wurde. Zur Messung des Adrenalingehaltes im Infusionsvenenblut wurde bei der Auswertung statt des Carotisblutes Venenblut zugesetzt.

In diesen Versuchen wurde trotz starker Differenz der Quotienten die Adrenalinkonzentration im Blut bei der Passage durch die Kapillaren bis auf fast unmeßbare Werte vermindert. Die Adrenalinzerstörung im Kreislauf scheint also von der absoluten Höhe der Adrenalinkonzentration, d. h. vom Kontraktionszustand der Gefäße unabhängig zu sein.

Dies Resultat war zu erwarten. Denn wenn ein größerer Bruchteil des in den Arterien vorhandenen Adrenalins in die Venen gelangen würde, müßte der Blutdruck bei Dauerinfusion von Adrenalin kontinuierliche Steigerung zeigen. Dies ist aber bekanntlich selbst bei sehr starken Infusionen nicht der Fall, sondern das erhöhte Blutdruckniveau verläuft horizontal.

Aus der sehr großen Differenz, die zwischen dem Adrenalingehalt des Carotisblutes und des Venenblutes bei Infusionen besteht, folgt, daß

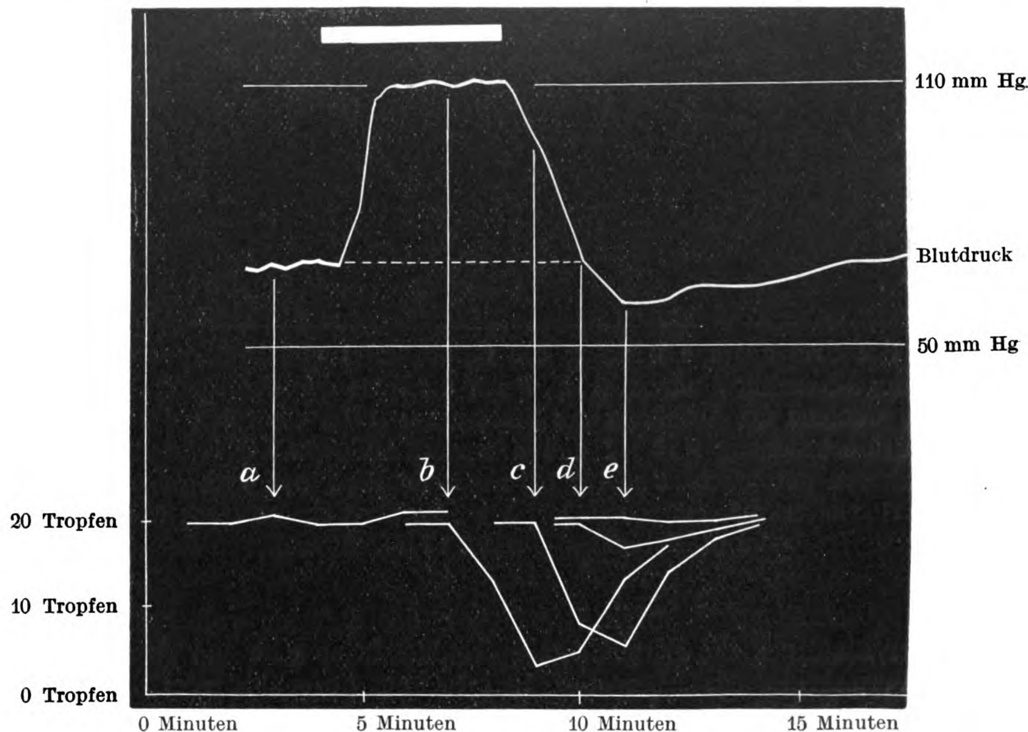


Fig. 13. Gefäßverengernde Wirkung von Carotisblut 1:5; *a* vor der Infusion, *b* während der Infusion (= weißer Strich) von 0,006 mg Adrenalin pro Minute und pro Kilo, *c*—*e* nach Abstellen der Infusion; *b*—*e* wurde bei bzw. nach verschiedenen Infusionen, die zeitlich mehrere Minuten auseinander lagen, erhalten.

das Adrenalin nach Abstellen der Infusion sehr rasch aus dem Kreislauf verschwinden muß. Die Geschwindigkeit der Adrenalinzerstörung nach Infusionen wurde in einigen Versuchen an Kaninchen zur Ergänzung früherer Versuche[1]) genauer verfolgt: Wir entnahmen Blutproben in den verschiedenen Stadien des Druckabfalles nach Abstellen der Infusion und fanden bei der sofortigen Injektion dieser Blutproben in das Froschpräparat,

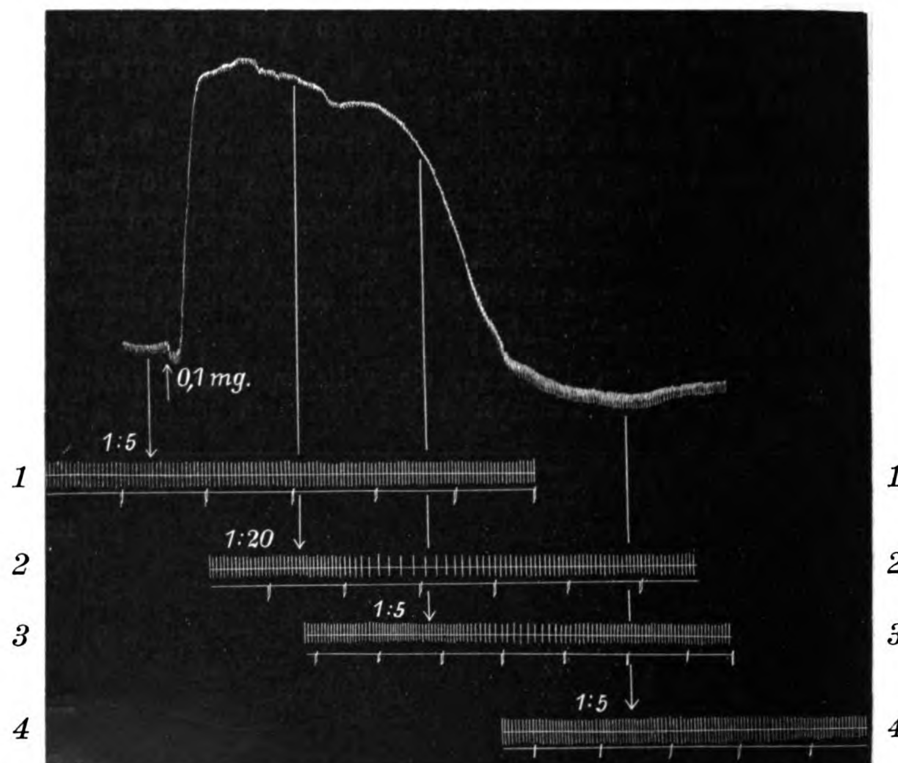


Fig. 14. Gefäßverengernde Wirkung des Carotisblutes und Blutdruckwirkung nach 0,1 mg Adrenalin; *1* normal (1:5), *2* auf der Höhe der Blutdrucksteigerung (1:20), *3* während des Absinkens des Blutdruckes (1:5), *4* zur Zeit der sekundären Blutdrucksenkung (1:5); *1* und *4* wurden während der reproduzierten Blutdruckkurve gewonnen, *2* und *3* bei zwei anderen gleich wirkenden Adrenalininjektionen, etwa $^1/_4$ Stunde später; *2* wirkte etwa ebenso stark wie Adrenalin (+ Normalblut 1:20) 1:100 Millionen.

daß der Adrenalingehalt nach Beendigung der Infusion sofort absinkt. Wenn der Blutdruck die Normalhöhe kreuzt, ist keine oder nur eine sehr geringe Vermehrung des Adrenalingehalts im Blut gegenüber dem Normalwert vor der Infusion zu beobachten; zur Zeit der sekundären Senkung ist das Adrenalin stets verschwunden (siehe Fig. 13). Dies gilt auch für die Injektion kleiner und mittlerer Adrenalindosen (0,1 mg), wie wir

1) P. Trendelenburg, Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1910, 63. Bd., S. 161.

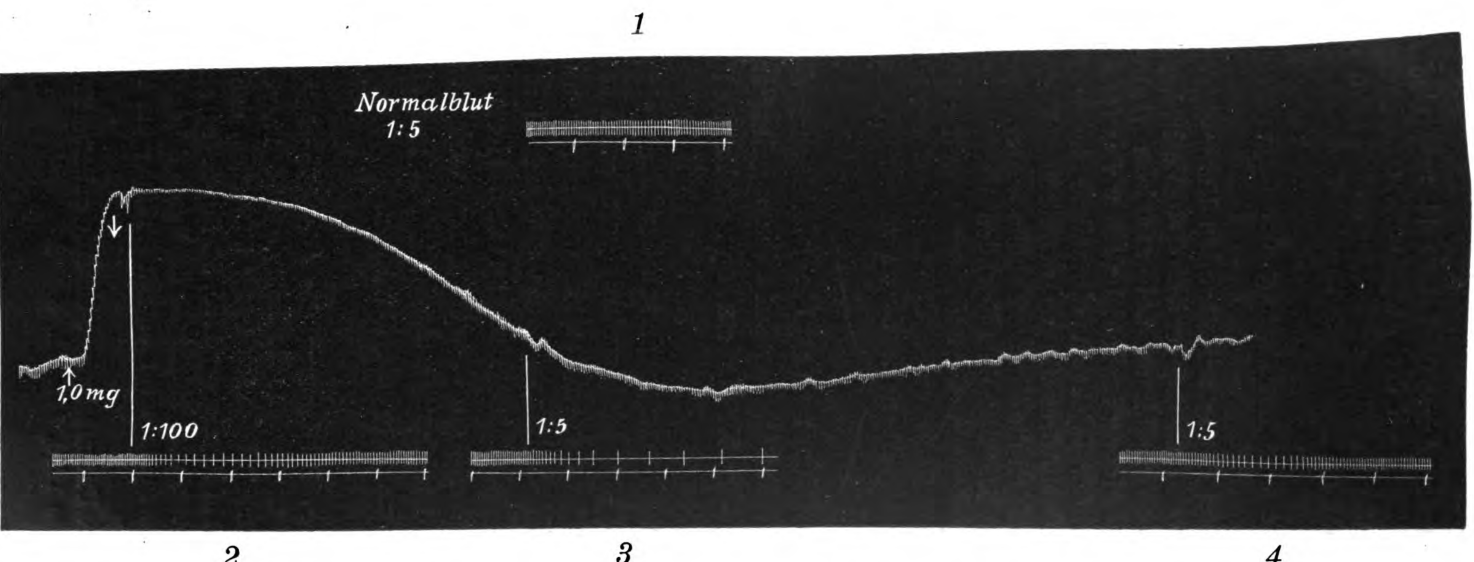


Fig. 15. Gefäßverengernde Wirkung des Carotisblutes und Blutdruckwirkung nach 1 mg Adrenalin (Kaninchen, 1,6 kg); *1* normal (1 : 5, oben Kurve), *2* unmittelbar nach der Injektion (1 : 100), *3* bei der Kreuzung des Normalwertes (1 : 5), *4* nach der sekundären Senkung (1 : 5). Die Blutentnahmen erfolgten fortlaufend nach einmaliger Adrenalininjektion. Zwischen *3* und *4* wurde der Druck am Froschpräparat vorübergehend erhöht (nicht reproduziert).

es schon früher bei der Verwendung von Blutserum feststellen konnten[1]) (siehe Fig. 14).

Bei der Injektion großer Adrenalindosen (1 mg) sind die Ergebnisse dagegen andere: zu der Zeit, wo der Blutdruck den Normalwert kreuzt, ist noch sehr viel Adrenalin im Blut enthalten, und auch nach den definitiven Wiedereinstellen auf die Ausgangshöhe ist die Adrenalinvermehrung noch deutlich vorhanden (siehe Fig. 15). Unsere Versuche mit großen Adrenalindosen sind somit eine Bestätigung der Experimente Ehrmanns und Kahns[2]).

Eine sichere Erklärung dieses auffallenden Unterschiedes ist zur Zeit noch unmöglich. Auf Grund unserer erwähnten Versuche, in denen wir den Adrenalingehalt des Venenblutes bei starken Dauerinfusionen maßen und außerordentlich niedrig fanden, halten wir es für ausgeschlossen, daß die Blutgefäße nach der Injektion einmaliger hoher Adrenalindosen die Fähigkeit verlieren, das Adrenalin zu zerstören. Wahrscheinlich erlahmt vielmehr einer der beiden die Blutdruckhöhe beherrschenden Faktoren, das Gefäßsystem oder das Herz. Die folgenden Herzvolumenkurven, die bei Dauerinfusionen aufgenommen wurden, sprechen für Herzinsuffizienz; ob auch die Blutgefäßmuskulatur unter dem Einfluß stärkster Adrenalinwirkung schließlich erlahmt, ist noch durch onkometrische Versuche zu untersuchen.

Ein zweiter Weg, auf dem man zu einer Erklärung der Differenzen der Quotienten bei verschieden starken Infusionen gelangen könnte, wird durch eine Betrachtung der Kreislaufdynamik bei Adrenalindauerinfusion gewiesen.

Die starken Adrenalinkonzentrationen bewirken eine hochgradige Verengerung der Gefäße und Blutdrucksteigerung. Durch diese muß der Blutkreislauf dann stark verlangsamt werden, wenn das Produkt aus Herzfrequenz und Herzschlagvolumen absinkt. Die Herzfrequenz wird aber, solange die nervösen Bahnen zum Herzen nicht unterbrochen sind, bekanntlich durch Vagusreizung stark vermindert. So kann ein Absinken der Kreislaufgeschwindigkeit nur durch eine Zunahme der Schlagvolumina verhindert werden.

---

1) P. Trendelenburg, Bestimmung des Adrenalingehaltes im normalen Blut usw. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1910, 63. Bd., S. 161. In dieser Arbeit habe ich leider übersehen, daß Elliott (The action of adrenalin. Journal of Physiology 1905, 32. Bd., S. 401) schon festgestellt hatte, daß das Blut von Katzen nach Rückkehr des durch Adrenalin gesteigerten Blutdrucks nahezu kein Adrenalin mehr enthält (Prüfung am Blutdruck eines zweiten Tieres).

2) R. H. Kahn, Weitere Untersuchungen zur Adrenalinämiefrage. Pflügers Archiv f. d. ges. Physiologie 1912, 144. Bd., S. 396.

Schlagvolumina des Herzens bei Adrenalininfusionen.

Wir registrierten das Herzventrikelvolumen von Kaninchen in der bekannten Weise: das Herz der künstlich respirierten Tiere wurde in eine Glashalbkugel eingeführt, über deren Basis eine Gummimembran gebunden war; in diese Membran wurde ein Loch von der Größe, daß sich das Herz bis zur Atrioventrikulargrenze einschieben ließ, eingebrannt. Die Volumschwankungen der in der Glashalbkugel eingeschlossenen Luft, die durch ein Glasrohr mit dem Registrierinstrument (ein aus Deckgläschen zusammengekitteter, auf Wasser schwimmender und an einem Hebel befestigter Glaskasten) verbunden wurde, wurden aufgezeichnet.

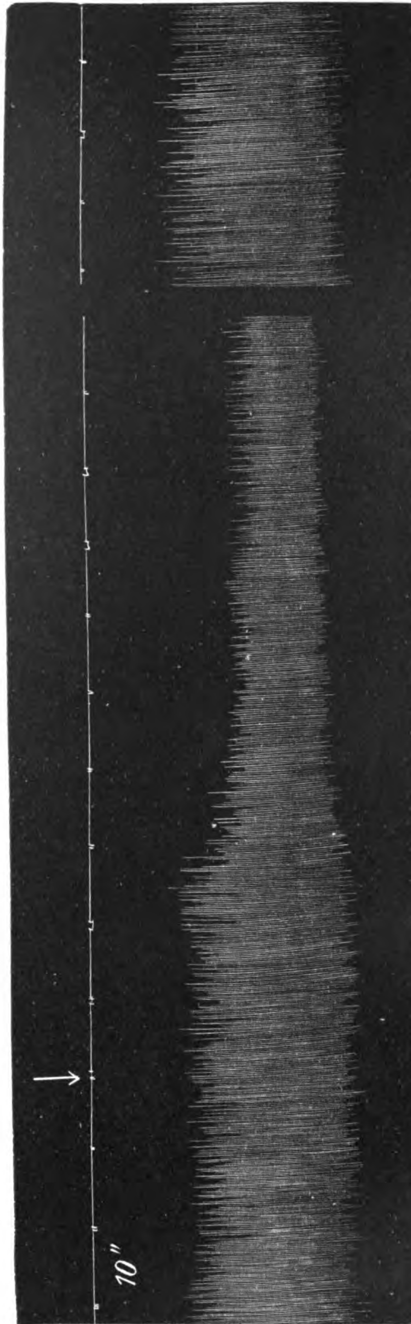


Fig. 16. Herzplethysmogramm eines Kaninchens bei einer Infusion von 0,013 mg Adrenalin pro Minute und pro Kilo. Bei ↓ Beginn der Infusion. Das rechte Kurvenstück wurde 3 Minuten nach Ende der Infusion aufgenommen. Eichung siehe Fig. 17. Starke Abnahme der Schlagvolumina bei geringer Frequenzzunahme (von 274 auf 300 in der Minute).

Sehr starke Adrenalininfusionen (entsprechend dem oben erwähnten Versuch 1) führten überraschenderweise zu einer sehr starken Verkleinerung der Ventrikelvolumina (siehe Fig. 16). Da gleichzeitig die Pulsfrequenz stark absinkt — in dem wiedergegebenen Versuch fand sich ausnahmsweise eine geringe Beschleunigung —, folgt, daß der Kreislauf durch die Infusion sehr erheblich verlangsamt worden ist.

Auch noch bei mittlerer Infusionsstärke, z. B. von 0,0055 mg Adrenalin pro Minute und pro Kilo (dies entspricht etwa dem Versuch 4 mit dem Quotienten 1 : 40), ist eine deutliche Ver-

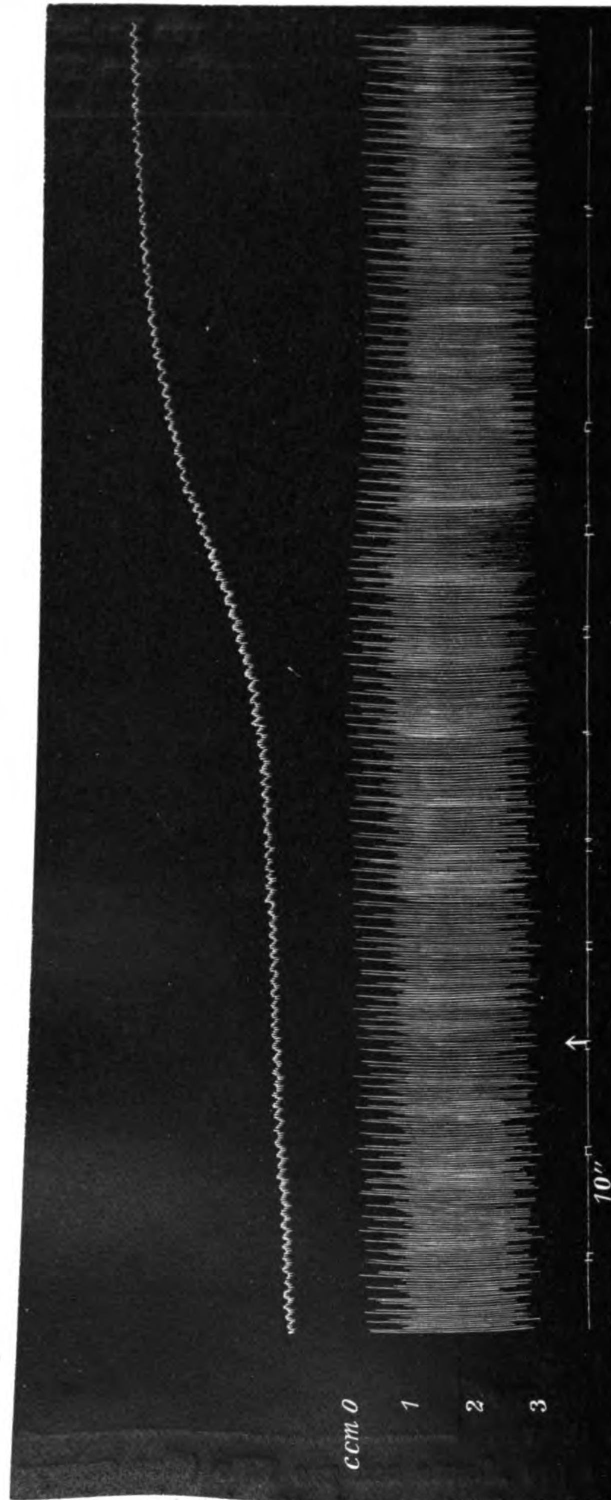


Fig. 17. Herzplethysmogramm eines Kaninchens bei einer Infusion von 0,0055 mg Adrenalin pro Kilo und pro Minute. Bei ↑ Beginn der Infusion. Abnahme der Schlagvolumina auf etwa $^2/_3$ des Normalwertes bei Absinken der Frequenz von 254 in der Minute auf 240. Blutdruckschreibung mit Quecksilbermanometer.

minderung der Herzschlagvolumina zu beobachten (Fig. 17), und selbst 0,0032 mg Adrenalin pro Minute und pro Kilo war in einem Versuch (siehe Fig. 18) von geringer abschwächender Wirkung.

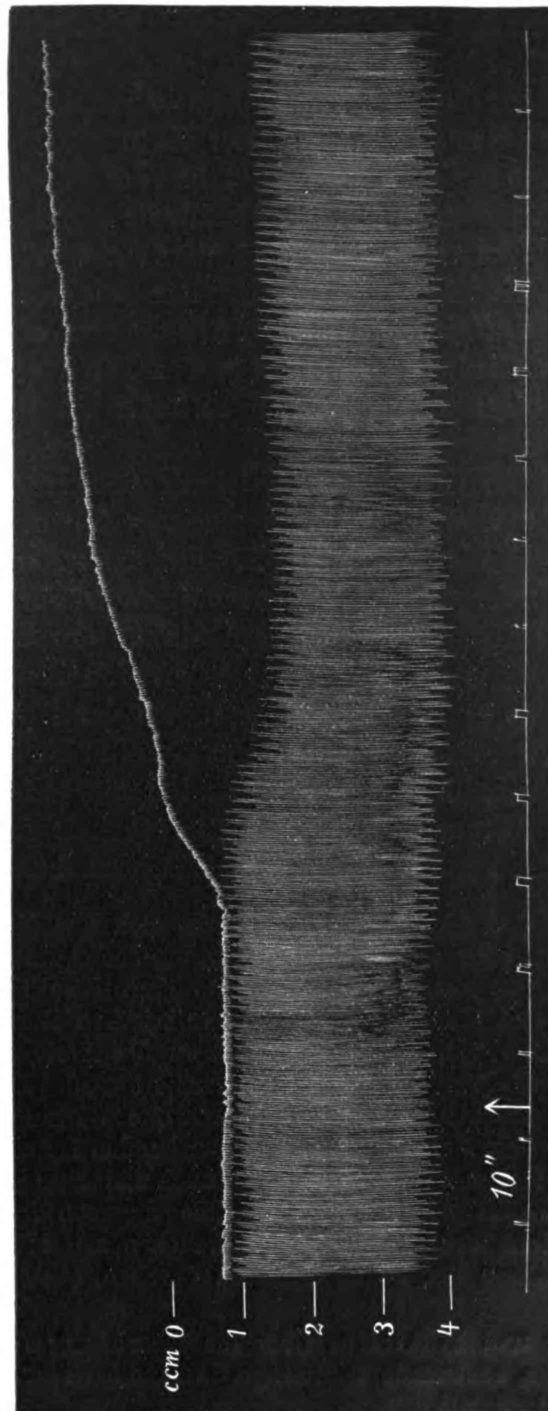


Fig. 18. Herzplethysmogramm eines Kaninchens bei einer Infusion von 0,0032 mg Adrenalin pro Minute und pro Kilo. Bei ↑ Beginn der Infusion. Geringe Abnahme der Schlagvolumina und Abnahme der Frequenz von 230 auf 220 in der Minute. Blutdruckschreibung mit Quecksilbermanometer.

Das Herz des Kaninchens ist also nicht imstande, die durch die Adrenalinblutdrucksteigerung bewirkte Frequenzabnahme durch eine Vergrößerung der Schlagvolumina so zu kompensieren, daß das Produkt aus Frequenz und Schlagvolumen auf der alten Höhe bliebe. Dieses nimmt vielmehr infolge Abnahme der diastolischen Dehnung stark ab, d. h. die Kreislaufgeschwindigkeit wird während der Infusion stärker blutdrucksteigender Adrenalindosen sehr wesentlich verlangsamt. In der Zeiteinheit strömt also bei starken Infusionen weit weniger Blut an der Injektionskanüle vorbei, wodurch das in der Zeiteinheit infundierte Adrenalin in einer geringeren absoluten Blutmenge vermischt wird, als bei schwachen Infusionen, die die Kreislaufgeschwindigkeiten nicht beeinflussen. Dies heißt aber, daß bei starken Infusionen ein großer, bei schwachen ein kleiner Quotient gefunden werden muß, wie es nach der oben mitgeteilten Tabelle ja tatsächlich der Fall war.

Über die kreislaufverlangsamende Wirkung stärkerer Adrenalindosen finden wir nur eine isolierte Angabe von Tigerstedt und Airila[1]), die die durch die Aorta eines Kaninchens strömende Blutmenge mit der Stromuhr maßen, und nach intravenöser Adrenalininjektion von etwa 0,13 mg pro Kilo ein Absinken der die Aorta in der Minute und pro Kilo Gewicht durchströmenden Blutmenge auf etwa $^1/_5$ fanden (von 47 ccm auf 9 ccm, nachdem der Blutdruck von 77 mm auf 165 mm Hg gestiegen war). Das Resultat deckt sich also mit unseren Ergebnissen: Das Kaninchenherz hat nicht die Fähigkeit, bei stärkeren, durch Adrenalin bewirkten Blutdrucksteigerungen die Kreislaufgeschwindigkeit auf dem normalen Wert zu halten.

Ganz anders wie das Kaninchenherz verhält sich das Katzenherz. Bei der Infusion selbst sehr stark blutdrucksteigernder Adrenalinmengen, wie z. B. von 0,055 mg Adrenalin pro Minute und pro Kilo (siehe Fig. 19) findet sich nicht die beim Kaninchen beobachtete relative Herzinsuffizienz, sondern, im Gegenteil, es wird das Schlagvolumen des Herzens so kräftig vermehrt, daß die Pulsverlangsamung überkompensiert wird. Der Kreislauf wird also erheblich beschleunigt! Die herzfördernde Wirkung tritt auch bei den auf den Blutdruck nur ganz wenig einwirkenden Infusionen regelmäßig in Erscheinung (siehe Fig. 20), so daß auch bei diesen die Kreislaufsgeschwindigkeit erhöht wird; bei Kaninchen dagegen haben wir in unseren, allerdings nicht sehr zahlreichen Versuchen mit schwachen Infusionen nie eine Zunahme der Schlagvolumina gesehen.

---

1) C. Tigerstedt und Y. Airila, Über die Einwirkung des Pituitrins auf die durch die Aorta strömende Blutmenge. Skandinavisches Archiv für Physiologie 1913, 30. Bd., S. 303.

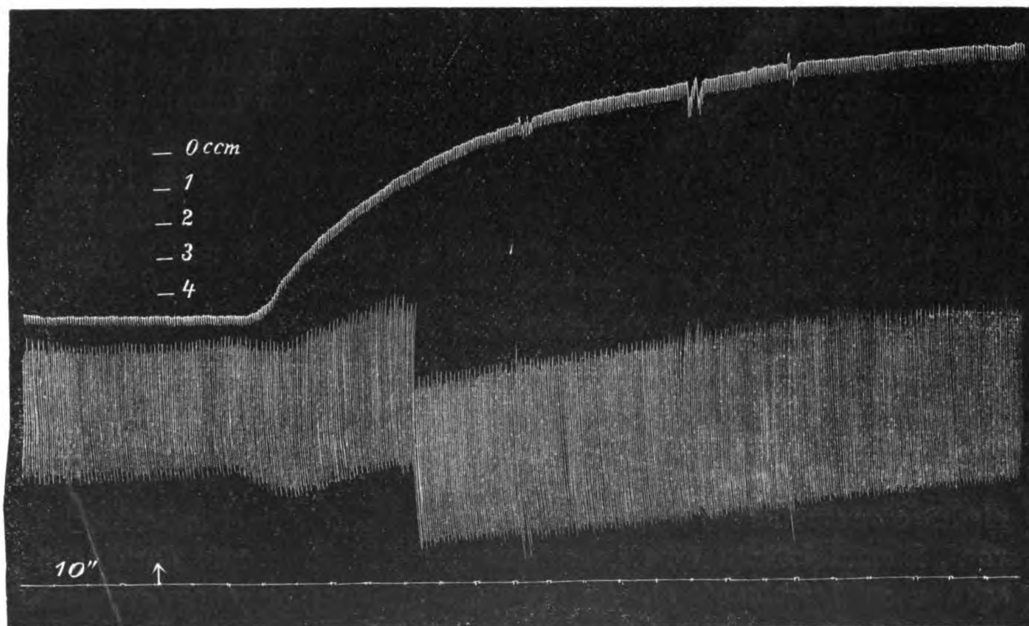


Fig. 19. Herzplethysmogramm einer Katze bei einer Infusion von 0,055 mg Adrenalin pro Minute und pro Kilo. Bei ↑ Beginn der Infusion. Starke Zunahme der Schlagvolumina bei Frequenzabnahme von 166 auf 150 in der Minute. (Im Beginn des Volumkurvenanstiegs wurde der registrierende Hebel gesenkt.) Blutdruck (Quecksilbermanometer): normal 60 mm, auf der Höhe der Infusionswirkung am Ende der Kurve 200 mm Hg. (1/2 der Originalgröße.)

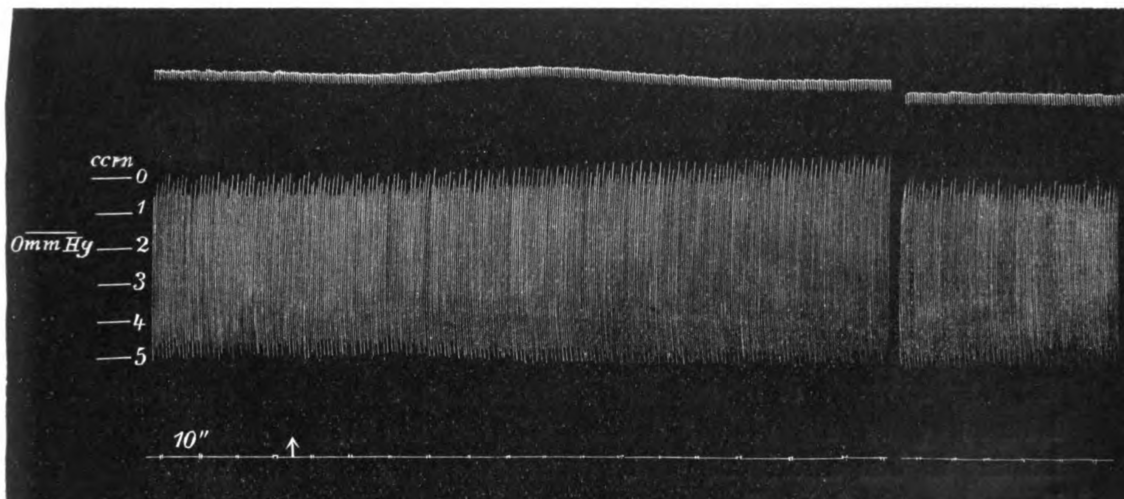


Fig. 20. Herzplethysmogramm einer Katze bei einer Infusion von 0,0025 mg Adrenalin pro Minute und pro Kilo. Das rechte Kurvenstück wurde 3 Minuten nach Ende der Infusion aufgenommen. Zunahme der Schlagvolumina und Zunahme der Frequenz (von 170 in der Minute auf 188). Blutdruckschreibung mit Quecksilbermanometer. (1/2 der Originalgröße.)

Nach den mitgeteilten Versuchen bietet die Erklärung der relativen Höhe der Quotienten bei starken Infusionen keine Schwierigkeiten mehr. Dagegen ist der bei den schwachen Infusionen gefundene absolute Wert des Quotienten noch kurz zu diskutieren. Der bei der Infusion von 0,0025 mg gefundene Quotient ist 1 : 200, d. h. das innerhalb einer Minute infundierte Adrenalin wird in 200 ccm Blut wiedergefunden. Hiernach müßten in der Minute und pro Kilo 200 ccm Blut durch das Herz befördert sein.

Nach Tigerstedt[1]) befördert aber das normale Kaninchenherz in der Minute pro Kilo Körpergewicht durchschnittlich nur 51 ccm Blut. Danach wäre für den ungestörten Kreislauf ein Quotient von 1 : 51 zu erwarten.

Wenn wir bei unseren Adrenalinmessungen trotzdem einen weit niedrigeren Quotienten fanden, so liegen zwei Erklärungsmöglichkeiten vor. Einmal könnte eine Beschleunigung des Kreislaufs durch die schwachen Infusionen eingetreten sein. Wie schon oben erwähnt wurde, ist diese aber bei Kaninchen — im Gegensatz zur Katze — nicht nachzuweisen (siehe auch Fig. 18).

So bleibt noch die Annahme, daß ein Teil des Adrenalins zwischen der Stelle, an der es von dem Kreislauf aufgenommen wird und der Stelle, an der wir die Adrenalinkonzentration des Blutes messen, zerstört wird, übrig.

Da Adrenalin im Blut oder in Blut- und Serumverdünnungen bei Körpertemperatur stundenlang ohne Wirksamkeitsverlust haltbar ist, müßte der Adrenalinverlust bei der Passage des Adrenalins durch die Kapillaren des kleinen Kreislaufs sich ereignen.

Die Adrenalinzerstörung in den Lungen müßte sich beim Umschalten einer Dauerinfusion in den vor und in den hinter dem Lungenkreislauf gelegenen Teil der Zirkulation am Verhalten des Blutdrucks leicht nachweisen lassen. Ein Schenkel des gegabelten Infusionsschlauches wurde in die Jugularvene geleitet, der zweite Schenkel dagegen durch eine Punktionsnadel mit dem linken Vorhof des Herzens verbunden: der Blutdruck erreicht bei der Infusion in die Jugularvene, d. h. bei der Passage des Adrenalins durch die Lungen, ganz die gleiche Höhe, wie bei direktem Einleiten der Lösung in den arteriellen Teil der Gefäßbahn (siehe Fig. 21). (Der Versuch wirkt besonders überzeugend dann, wenn man eine dritte Verbindung vom Infusionsapparat in den peripheren Teil des Portal-

1) R. Tigerstedt, Studien über die Blutverteilung im Körper. Skandinavisches Archiv für Physiologie 1892, 3. Bd., S. 145.

kreislaufes [in eine Vena mesenterica] herstellt: Infusionen von Adrenalin sind nun unwirksam oder nur sehr schwach wirksam, wie schon von Langlois[1]) und von Elliott[2]) gezeigt wurde, da das Adrenalin in der Leber weitgehend zerstört wird.)

Eine Zerstörung von Adrenalin findet also in den Lungen nicht statt, sondern unsere Versuche decken sich mit den Ergebnissen, die Elliott anführt. Elliott ließ adrenalinhaltiges Blut 7 mal durch eine isolierte Katzenlunge strömen und fand bei der Prüfung

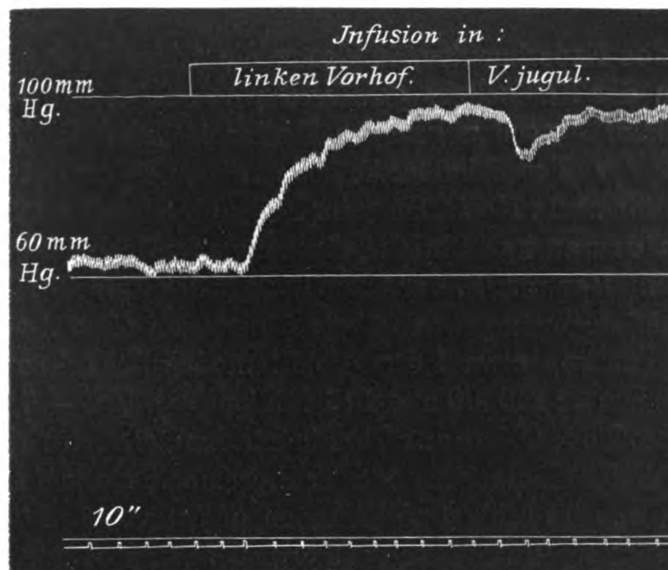


Fig. 21. Adrenalininfusion von 0,006 mg pro Minute und pro Kilo a) hinter den Lungenkreislauf (linker Vorhof), b) vor den Lungenkreislauf (V. jugularis). Die vorübergehende Senkung nach dem Umschalten der Infusion in die Jugularvene ist durch den längeren Weg, den das Adrenalin vor Eintritt in die Arterien des großen Kreislaufes zurückzulegen hat, bedingt.

von Blutproben eine so geringe Adrenalinabnahme, daß er eine Zerstörung von Adrenalin im Lungenkreislauf ablehnt.

Die Differenz zwischen den von uns bei schwachen Infusionen gefundenen Quotienten 1 : 160 bzw. 1 : 200 und dem nach Tigerstedts Zahlen zu erwartenden Quotienten von etwa 1 : 50 können wir demnach nicht erklären, vielleicht spielen in den letzten beiden Infusions-

1) M. P. Langlois, Du foie comme organe destructive de la substance active des capsules surrénales. Comptes rendus de la Société de Biologie 1897, 10. Reihe, 4. Bd., S. 571.

2) T. R. Elliott, The action of adrenalin. Journal of Physiology 1905, 32. Bd., S. 401.

versuchen individuelle Schwankungen eine Rolle, derart, daß die Blutzirkulation eine abnorm rasche war. Da sich aber andererseits nach der Tigerstedtschen Zahl für das Kaninchenblut eine Adrenalinkonzentration ergibt, die sicher viel zu hoch ist (siehe unten), halten wir die Möglichkeit, daß der durch die Stromuhrversuche von Tigerstedt erhaltene Mittelwert zu klein ist, nicht für ausgeschlossen.

Zur rechnerischen Ermittelung der im arteriellen Blut des Kaninchens zu erwartenden Adrenalinkonzentration ist nun noch die Größe der Adrenalinsekretion aus den Nebennieren des Kaninchens zu bestimmen.

Unter den Experimenten, in denen die Adrenalinabgabe aus den Nebennieren des Kaninchens gemessen worden ist, leiden die älteren unter der damals noch ungenauen Nachweismethodik. Ehrmann[1]) erhielt mit der Froschbulbusmethode einen Adrenalingehalt von 1 : 1 Million bis zu 1 : 10 Millionen im Nebennierenblut des Kaninchens, während Waterman und Smith[2]) einen etwa fünffach niedrigeren Wert beobachteten. Borberg[3]), der ebenfalls mit der Froschbulbusmethode arbeitete, fand dagegen etwas höhere Werte: bei einer Ausströmungsgeschwindigkeit von etwa 1 ccm pro Minute lag die Adrenalinkonzentration zwischen 1 : 250000 und 1 : 1 Million (= 0,004 — 0,001 mg pro Minute und pro Tier). O'Connor[4]) bestimmte den Gehalt des Nebennierenvenenplasmas des Kaninchens mit der Froschmethode und erhielt Konzentrationen von 1 : 1 bis 1 : 5 Millionen (meist von 1 : $2^1/_2$ Millionen) bei einer Ausflußgeschwindigkeit von etwa 0,7 ccm pro Minute (= 0,0007 bis 0,00014 mg Adrenalin pro Minute, pro Tier).

Wir fanden in eigenen Versuchen, in denen wir so wie die genannten Autoren den Adrenalingehalt des aus der Cava inferior, nach Unterbindung der Nierenvenen sowie des peripher und des zentral von der Nebennierenveneneinmündungsstelle gelegenen Abschnitts der Cava, ausströmenden Blutes am Kaninchenblutdruck maßen, daß die O'Connorschen Werte richtig sein dürften: in der Minute strömten

1) R. Ehrmann, Zur Physiologie und experimentellen Pathologie der Adrenalinsekretion. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1906, 55. Bd., S. 39.

2) N. Waterman und H. J. Smith, Nebenniere und Sympathikus. Pflügers Archiv f. d. gesamte Physiologie 1908, 124. Bd., S. 198.

3) N. C. Borberg, Das chromaffine Gewebe. Skandinavisches Archiv für Physiologie 1913, 28. Bd., S. 91.

4) J. M. O'Connor, Über den Adrenalingehalt des Blutes. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1912, 67. Bd., S. 195. Über die Abhängigkeit der Adrenalinsekretion vom Splanchnikus. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1912, 68. Bd., S. 383.

aus den beiden Nebennieren etwa 0,00015—0,0002 mg Adrenalin pro Kilo. Eine genaue Wiedergabe unserer Versuchsprotokolle erübrigt sich, da diese Bestimmungen nur Annäherungswerte geben können. Denn durch den operativen Eingriff leidet beim Kaninchen der Blutdruck so stark, daß die aus den Nebennieren abströmende Blutmenge sicher sehr gestört ist. Nach O'Connors[1]) Beobachtung sinkt aber die absolute Adrenalinmenge, die in der Zeiteinheit in den Kreislauf gelangt, mit fallender Ausströmungsgeschwindigkeit stark ab. (Bei der Katze liegen nach eigenen Versuchen[2]) die Verhältnisse anders, bei ihnen bleibt die absolute Adrenalinmenge, die in der Zeiteinheit aus der Nebenniere in das Blut fließt, bei Blutdrucksenkung nur wenig hinter den Normalwerten zurück.) Demnach scheint der Wert von 0,00015—0,0002 mg Adrenalin pro Kilo und Minute ein zu kleiner zu sein.

Zum Vergleich seien die bei anderen Tieren sezernierten Adrenalinmengen erwähnt. An der Katze entströmt pro Minute und Kilo aus der linken Nebenniere 0,0003 bis 0,0008 mg Adrenalin, im Durchschnitt von fünf Versuchen 0,0005 [Trendelenburg[2]), Messung am Froschpräparat]. Unter der Annahme, daß beide Nebennieren gleiche Adrenalinmengen sezernieren, würde demnach in den Kreislauf 0,001 mg Adrenalin pro Minute und Kilo gelangen. (Dieser Wert ist etwas zu hoch, da die Messung am Froschpräparat seinerzeit mit Serum statt mit frischem Blut vorgenommen wurde.)

Für den Hund liegen Bestimmungen von Popielski[3]) und Hoskins und McClure[4]) vor. Popielski sah nach Lösen einer temporären Aortenkompression am Zwerchfell eine Drucksteigerung, die er als Wirkung des während der Blutzirkulationsunterbrechung in den Venenräumen der Nebennieren angestauten Adrenalins deutet. Er vergleicht diese Drucksteigerung mit der durch intravenöse Adrenalininjektionen ausgelösten und kommt zum Schluß, daß beim Hund 0,0039 mg pro Minute und pro Kilo sezerniert werden. Genauer dürften aber die Angaben von Hoskins und Mc Clure sein. Sie entnahmen aus der Cava das isolierte Nebennierenvenenblut und maßen seinen Adrenalingehalt am Kaninchendarm. Als Mittel von fünf Versuchen ergab sich eine Adrenalinsekretion von 0,00025 mg pro Minute und pro Kilo. Weniger sicher scheint uns ein zweiter, von denselben Autoren auf anderem Weg erhaltener Wert zu sein. Sie bestimmten bei Hunden die minimal wirksame Adrenalindose

---

1) l. c. 68. Bd., S. 384,

2) P. Trendelenburg, Zur Physiologie der Nebennieren. Einfluß des Blutdruckes auf die Adrenalinseketion. Zeitschrift für Biologie 1911, 57. Bd., S 90.

3) L. Popielski, Über die innere Sekretion der Nebenniere. Pflügers Archiv 1911, 139. Bd., S. 571.

4) R. G. Hoskins und C. W. Mc Clure, The adrenal glands and the bloodpressure. Archives of internal Medicine 1912, 10. Bd., S. 343.

vor und nach der Nebennierenexstirpation und halten die Differenz — fast stets sind nach der Nebennierenentfernung zum Erzielen einer Blutdruckerhöhung größere Infusionswerte nötig — für einen Ausdruck der normalerweise aus den Nebennieren strömenden Adrenalinmenge. Diese Differenz betrug im Mittel von neun Versuchen 0,00013 mg pro Kilo, bei einer Infusionsdauer von 1 Minute.

Tabelle.

Aus den Nebennieren ausströmende Adrenalinmenge, in mg; pro Minute:

		pro Kilo	pro Tier
Borberg	Kaninchen	—	0,004—0,001
O'Connor	»	—	0,0007—0,000 14
Trendelenburg	»	0,000 15—0,0002	—
»	Katze	0,0006—0,0016	—
Popielski	Hund	0,0039	—
Hoskins und Mc Clure	»	0,000 25	—
» » »	»	0,000 13	—

Legen wir nun die von uns am Kaninchen gefundenen Sekretionsmengen von 0,00015 bis 0,0002 mg Adrenalin pro Minute und pro Kilo und unseren niedrigsten Quotienten von 1 : 200 der Berechnung zugrunde, so erhalten wir für 1 ccm Blut 0,00000075 bis 0,000001 mg Adrenalin, d. h. die Adrenalinkonzentration würde 1 : 1,2 bis 1 : 1 Milliarde betragen. Dieser Wert würde sehr gut zu den anfangs erwähnten Messungen des Adrenalingehaltes im Karotisblut von Kaninchen stimmen; es ergab sich ja, daß die Blutproben ebenso stark wirkten, wie Adrenalinlösungen der Konzentration 1 : 1 bis 2 Milliarden.

Dagegen führt die Berechnung bei Verwendung des Tigerstedtschen Wertes (51 ccm vom Herzen beförderte Blutmenge, pro Kilo und pro Minute) zu falschen Ergebnissen. Sie ergibt eine Adrenalinkonzentration von 1 : 250 bis 1 : 300 Millionen[1]). So starke Konzentra-

1) O'Connor stellte eine ähnliche Betrachtung an. Er fand, daß aus den Nebennieren 0,7 ccm Blut mit einer Adrenalinkonzentration von 1 : 1 Million ausströmt. Die Verdünnung des Nebennierenvenenblutes im Kreislauf läßt sich leicht berechnen, »denn nach Tigerstedt kann der Durchschnittswert für das Pulsvolumen des Kaninchens zu 0,7 ccm angenommen werden«. Zur Berechnung der im peripheren Blut strömenden Adrenalinkonzentration braucht man also die Nebennierenblutkonzentration nur durch die mittlere Minutenpulszahl, 187, zu dividieren. — Diese Zahlenangaben (0,7 ccm und 187 Pulse) finden sich jedoch nicht an der zitierten Stelle (Skandinav. Archiv für Physiologie 1891, 3. Bd., S. 233). Sie dürften aus Nicolais Tabelle (Nagels Handbuch der Physiologie 1909, S. 750)

tionen sind aber, wie aus den oben wiedergegebenen Versuchen folgt, mit Sicherheit nicht als Normalwerte des Carotisblutes zu betrachten. Ob der Grund für die zu hohen Werte in einer zu kleinen Kreislaufzahl (s. o.) liegt, oder ob die im Nebennierenblut nachgewiesenen Adrenalinmengen die Normalwerte überschreiten, wagen wir nicht zu entscheiden. Doch sei darauf hingewiesen, daß die normaliter aus den Nebennieren strömenden Adrenalinmengen vielleicht weit niedriger sind, als wir sie nach der zur Gewinnung des Nebennierenblutes notwendigen Operation finden; die Adrenalinsekretion steht unter dem Einfluß des Splanchnikus, dessen Erregungszustand durch die Operation möglicherweise stark gesteigert ist.

Zusammenfassung und Schlußfolgerung.

Es ist bisher noch nicht gelungen, den wahren Adrenalingehalt des arteriellen Blutes zu messen. Auch die in dieser Arbeit mitgeteilten Versuche können noch keine endgültige Antwort über die absolute Höhe der Adrenalinkonzentration im Blut geben. Aber sie berechtigen zu der Behauptung, daß diese Konzentration im normalen Kaninchencarotisblut sicher nicht stärker als 1 : 1 bis 1 : 2 Milliarden ist.

Denn wenn wir die Wirkung von ganz frisch dem Tier entnommenem Carotisblut — nur solches eignet sich zur biologischen Adrenalinmessung an überlebenden Gefäßpräparaten, da sich schon bei kurzem Stehen, auch des ungerinnbar gemachten Blutes rasch nicht adrenalinartige gefäßverengernde Substanzen bilden — mit Adrenalinlösungen an den leider nur selten zur Beobachtung gelangenden, extrem empfindlichen Froschpräparaten vergleichen, so finden wir, daß die gefäßverengernde Wirkung des Blutes eine überraschend geringe ist, und daß sie den oben genannten Konzentrationen entspricht.

Wahrscheinlich ist die Adrenalinkonzentration aber noch kleiner, da ein Teil der gefäßverengernden Wirkung des Blutes wohl sicher durch jene nicht adrenalinartigen Körper, die sich nach der Entnahme des Blutes rasch bilden, ausgelöst sein dürfte; denn nach der Blutentnahme verstreichen bis zum Moment der Injektion noch etwa 20 Sekunden, bis zum Einfließen in die Kapillaren des Präparates mindestens $^{3}/_{4}$—1 Minute.

übernommen sein, wo die Tigerstedtschen Werte mit den angeführten Zahlen unrichtig wiedergegeben sind. Tatsächlich fand Tigerstedt in der erwähnten Arbeit als mittleres Pulsvolumen des Kaninchens **0,43** ccm (S. 227) und als mittlere Pulsfrequenz 32,2 in 10 Sekunden = **193,2** in der Minute.

Die im Blute des Kaninchens zu erwartende Adrenalinkonzentration suchten wir auf zwei Wegen zu ermitteln. Es wurde zunächst einmal festgestellt, wie stark in eine Vene des Körpers infundiertes Adrenalin verdünnt wurde. Da die Dauerinfusion starker Lösungen infolge von Herzinsuffizienz zu sehr starker Kreislaufverlangsamung führt, so daß das in der Zeiteinheit infundierte Adrenalin von einer relativ kleinen Blutmenge aufgenommen wird, wodurch die Adrenalinkonzentration relativ sehr hoch wird, können nur die Bestimmungen mit schwachen Infusionen für die Berechnung verwertet werden. Wir fanden, daß sich das in einer Minute pro Kilo Körpergewicht infundierte Adrenalin (bei kleiner absoluter Menge) in 160—200 ccm Blut wieder findet. Da die Adrenalinsekretion der Nebennieren wenigstens annähernd bestimmbar ist — wir fanden 0,00015 bis 0,0002 mg pro Minute und pro Kilo — war etwa die Konzentration von 1 : 1 Milliarde zu erwarten.

Eine viel höhere Konzentration ergibt die Berechnung unter Zugrundelegung der Tigerstedtschen Zahlen: Nach Tigerstedt fördert das Kaninchenherz etwa 50 ccm Blut pro Kilo und pro Minute, in dieser Blutmenge würde also die obengenannte Nebennierenadrenalinmenge aufgenommen, die Konzentration müßte also bei 1 : 250 Millionen liegen. Ob der Fehler dieser Berechnung in einer zu niedrigen Fördermenge, wie sie Tigerstedt erhalten hat, oder, wie wir eher vermuten möchten, in einer Unrichtigkeit der gemessenen Nebennieren-Adrenalinmengen liegt, konnte nicht entschieden werden.

Lassen sich nun aus der Tatsache, daß die Adrenalinkonzentration im normalen Arterienblut bestenfalls 1:1 Milliarde bis 1:2 Milliarden beträgt, Schlüsse über eine etwaige Hormonrolle des Adrenalins ziehen? Zunächst ist festzustellen, daß diese Adrenalinkonzentration so gering ist, daß sie auf den Blutdruck keine Hormonwirkung äußern kann. Denn der den Blutdruck nur um einige Millimeter Quecksilber steigernden Infusionsmenge von 0,0025 mg Adrenalin pro Minute und pro Kilo (Versuch 6, S. 171) entspricht eine Adrenalinkonzentration von etwa 1 : 80 Millionen, danach entspricht der den Blutdruck eben nicht mehr beeinflussenden Infusionsmenge von 0,001 bis 0,0005 mg pro Minute und pro Kilo die Konzentration von 1 : 200 bis 1 : 400 Millionen Adrenalin im Arterienblute. Da aber die normale Adrenalinkonzentration bestenfalls fünfmal geringer ist, bleibt sie für den Blutdruck weit unterschwellig.

Der Tonus und die Pendelbewegung des Kaninchendarmes wird in der Regel erst durch solche Adrenalininfusionen gehemmt, die den

Blutdruck erheblich steigern[1]). In seltnen Fällen liegt der Schwellenwert für die Darmhemmung etwas unter dem für die Blutdrucksteigerung. Aber auch in diesen Ausnahmefällen ist der Abstand der Schwellenwerte gering und sicher nicht so groß, daß das Adrenalin im Blut für den Darm überschwellig wäre.

Da die bestenfalls vorhandene Adrenalinkonzentration des Blutes so weit unter dem für Blutdruck und Darm gültigen Schwellenwert gelegen ist (die Angaben über den Hyperglykämie bewirkenden Schwellenwert sind zu ungenau, um verwertbar zu sein), erscheint es recht unwahrscheinlich, daß das aus den Nebennieren abgegebene Adrenalin im normalen Organismus zur Dauerreizung seiner Organfunktionen verwendet wird.

1) P. Trendelenburg und K. Fleischhauer, Über den Einfluß des Zuckerstiches aut die Adrenalinsekretion der Nebennieren. Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin 1913, 1. Bd., S. 369.

X.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Freiburg i. B.

Über die Wirkung des Santonins und seiner Derivate auf die Wurmmuskulatur, und Bemerkungen zur Wirkung des Oleum Chenopodii.

Von

Paul Trendelenburg[1].

(Mit 18 Figuren.)

---

1. Die erregende Wirkung des Santonins auf Würmer.

Die Versuche, die sich mit der Wirkungsart des Santonins auf die Würmer, im besonderen auf die Askariden, beschäftigt haben, brachten keine sichere Grundlage für eine Theorie dieser Wirkung. Ein Überblick zeigt, daß das wesentlichste Ergebnis in der Feststellung der geringen Giftigkeit des Santonins für Würmer besteht. Denn die im Jahre 1851 von Küchenmeister[2], der als erster das Verhalten von Askariden bei Santonineinwirkung beobachtete, veröffentlichten Angaben, nach denen das Santonin in öliger Lösung — nicht dagegen in konzentrierter wässeriger Lösung — Askariden schon innerhalb weniger Stunden abzutöten vermag, wurden in der Folge von verschiedenen Seiten widerlegt. Falck[3] setzte Ascaris mystax der Katze und Ascaris marginata des Hundes sehr starken Lösungen des Santonins in Oliven- oder Rizinusöl (4 Gran auf die Unze, d. i. etwa 1 : 120) aus. Die Askariden lebten in den warmen Santonin-

---

1) Bei einem Teil der Versuche unterstützte mich Dr. M. Kuroda.

2) Küchenmeister, Eine Revision der Anthelminthica. Archiv für physiologische Heilkunde 1851, 10. Bd., S. 630.

3) C. Ph. Falck, Zur Würdigung des Santonins als Anthelminticum. Tagesberichte für die Fortschritte der Natur- und Heilkunde. 1852. Abt. für Hygiene und Pharmakologie. Nr. 494, S. 341 und Nr. 555, S. 381.

Öllösungen viele Stunden lang. Diese Versuche wurden durch von Schroeder[1]) wiederholt: selbst in 1%iger Santonin-Olivenöllösung betrug die Lebensdauer der Askariden (A. mystax und lumbricoides) bei 37—38° C über 28 Stunden, in gesättigter Lösung des Santonins in der alkalischen Bunge-Lösung und in 0,75%iger Lösung von santoninsaurem Natrium sogar 40 Stunden. Schließlich ergab auch die Nachprüfung von Coppola[2]), daß Ascaris lumbricoides in 1%iger Santonin-Olivenöllösung bei Körpertemperatur tagelang leben kann. Er zog den Schluß, daß Santonin nicht dadurch wurmwidrig wirkt, daß es die Würmer abtötet, sondern, daß die wurmwidrige Wirkung auf einer Erregung der Würmer beruht. Denn er beobachtete nach dem Einbringen der Würmer in die santoninhaltige Lösung, daß die Bewegungen der Tiere unruhiger werden; die Würmer zeigen lebhaftere, häufigere, »konvulsivische« Bewegungen und scheinen über den Rand des Gefäßes entfliehen zu wollen. Diese Erregung hatte schon vorher von Schroeder erwähnt, der sie ebenfalls für die Ursache der anthelmintischen Wirkung ansieht.

Lo Monaco[3]) versuchte 1896 neue Belege für die von den letztgenannten Untersuchern abgelehnte Theorie der abtötenden Santoninwirkung zu bringen. Er verwandte Schweineaskariden, die sich im Darminhalt tagelang lebend erhalten lassen. An Versuchsreihen stellte er fest, daß nach mehrtägiger Beobachtungszeit die Prozentzahl der verendeten Tiere dann eine viel höhere war (im Durchschnitt statt 16% 32%), wenn in die Darmflüssigkeit Santonin im Überschuß hineingegeben wurde; noch bedeutend höhere Mortalität (im Durchschnitt 63%) war zu beobachten, wenn der Santoninüberschuß durch Lösen in Salzsäure und darauf folgende Neutralisation in besonders feinen Krystallen ausgefällt wurde. Lo Monaco nimmt an, daß das Santonin im Organismus in ebensolchem feinsten Niederschlag ausgefällt wird, wenn es nach Lösung im Magensaft in den alkalischen Darmsaft gelangt; dieser fein verteilte Niederschlag werde von den Würmern besonders leicht resorbiert.

1) W. von Schroeder, Über die Wirkung einiger Gifte auf Askariden. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1885, 19. Bd., S. 290.

2) Fr. Coppola, Sul meccanismo d' azione della santonina come antelmintico e sue vantaggi della santoninossima. Archivio per le science mediche 1887, 11. Bd., S. 255.

3) Lo Monaco, Sur l'action vermicide de la santonine et de quelques-uns de ses dérivés. Archives italiennes de Biologie 1896, 26. Bd., S. 216. — Lo Monaco, Sull' azione vermicida della santonina e di alcuni suoi derivati. Atti della reale Academia dei Lincei. 5. Serie, 5. Bd., 1. Hft., S. 433. Rendiconti; Science fisiche.

Wir können in Lo Monacos Versuchen keine Stütze für die alte Küchenmeistersche Theorie sehen; im Gegenteil, die Tatsache, daß selbst nach mehreren Tagen — bei Lo Monaco erfolgte die Feststellung der Giftwirkung erst nach 4 Tagen — ein hoher Prozentsatz der santoninvergifteten Tiere noch lebt, macht es von neuem überaus unwahrscheinlich, daß die therapeutische Brauchbarkeit des Santonins auf einer wurmtötenden Wirkung beruht. Der Umstand des früheren Absterbens der santoninvergifteten Askariden im Vergleich zu den Kontrollwürmern dürfte sich durch eine raschere Erschöpfung der ersteren infolge der Dauererregung erklären lassen.

Gegen Santonin resistent wie die Askariden sind auch andere Würmer: Straub[1]) sah an marinen Würmern, Henneberg[2]) an Blutegeln ebensowenig wie Redi[3]) an Regenwürmern eine nennenswerte schädigende Wirkung durch Zusatz von Santonin oder Infusen aus Flores Cinae.

Der einzige Versuch, die erregende Wirkung des Santonins, die, wie erwähnt, zuerst von von Schroeder an Askariden beobachtet wurde, objektiv sichtbar zu machen, stammt von Straub[4]). An Stelle des Becherglases verwendete er als Aufbewahrungsgefäß für die Askariden ein spiralig in die Höhe gewundenes weites Glasrohr; normalerweise liegen in dieses eingebrachte Spulwürmer an der tiefsten Stelle; werden dorthin aber einige Krystalle von Santonin gebracht, so sieht man, wenn auch nicht ganz regelmäßig, so doch häufig, wie die Würmer langsam in der das Rohr füllenden Bungeschen Lösung in die Höhe, nach dem Flüssigkeitsspiegel hin fortwandern.

Durch die im folgenden näher geschilderten Versuche wurde beabsichtigt, den Angriffspunkt der erregenden Santoninwirkung zu bestimmen und eine Methode zu gewinnen, die Erregung graphisch zu registrieren, um den Zusammenhängen zwischen der Konstitution des Santonins und seiner Wurmwirkung, über die bisher außer sehr spärlichen Angaben nichts bekannt ist, näher treten zu können. Für die wertvolle Unterstützung, die mir Herr Professor Wedekind bei

1) W. Straub bei E. Wedekind, Über die Einführung von Stickstoff in die Santoninmolekel und das physiologische Verhalten einiger Santoninstoffe. Zeitschrift für physiolog. Chemie 1904—05, 43. Bd., S. 240.

2) L. Henneberg, Beiträge zur Kenntnis der Santoninwirkung. Dissertation. Greifswald 1888.

3) F. Redi, Opuscoli di storia naturale. Le Monnier. Florenz 1858. Zitiert nach F. Coppola, a. a. O.

4) W. Straub bei E. Wedekind, Beiträge zur Kenntnis des Santonins. Archiv der Pharmazie 1906, 244. Bd., S. 623.

dieser Aufgabe durch Beratung und durch Zusendung zahlreicher Santoninderivate zuteil werden ließ, bin ich ihm zu aufrichtigem Dank verpflichtet.

Als Versuchsmaterial wurde in erster Linie der Regenwurm verwendet, mit Rücksicht auf die Schwierigkeiten in Beschaffung, Aufbewahrung und Präparation von Askariden. Daß die Regenwürmer in derselben Weise wie die Spulwürmer auf Santonin mit Erregung reagieren würden, schien höchst wahrscheinlich, da nach einer Angabe von Henneberg die nahe verwandten Blutegel durch Santoninzusatz zu vermehrten Bewegungen angeregt werden.

Die Vermutung bestätigte sich: legt man Regenwürmer in Lösungen von Santonin in Brunnenwasser, so winden sie sich dauernd lebhafter als die unvergifteten Kontrolltiere.

Da Santonin bei Wirbeltieren bekanntlich ein typisches Krampfgift mit zentralem Angriff ist — durch zahlreiche Versuche wiesen Becker und Binz[1]), Coppola[2]), Kramer[3]), Luchsinger[4]) u. a. nach, daß der Angriff beim Frosch in der Medulla oblongata, beim Säugetier in der Großhirnrinde und daneben in zweiter Linie im Rückenmark liegt —, war zu vermuten, daß auch an den Würmern die Erregungserscheinungen im Zentralnervensystem ausgelöst würden.

Trennt man aber das gesamte nervöse System bei einem Regenwurm vom Muskelsystem ab, indem man nach dem Vorgang von Straub[5]) aus einigen hinter dem Klitellum des Wurmes gelegenen Segmenten die Bauchganglien herauspräpariert, so verharrt das nervenfreie Muskelstück, das in ungedehntem Zustand nie spontane Bewegungen zeigt (Straub), nach dem Einbringen in eine gesättigte Santonin-Ringer-Lösung (1 : 5000) nicht weiter in Ruhe, sondern es beginnt sofort heftige Zuckungen seiner Muskelfasern zu zeigen.

---

1) P. Becker, Über Santoninvergiftung und deren Therapie. Zentralblatt für die medizinischen Wissenschaften 1875, 13. Bd., S. 547 und: Experimentelle Beiträge über Santoninvergiftung und deren Heilung. Dissertation. Bonn 1876. — C. Binz, Über Santoninvergiftung und deren Therapie. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1877, 6. Bd., S. 300 und: Das Santonin als Krampfgift. Ebenda 1889, 25. Bd., S. 367.

2) Fr. Coppola, Sull' azione fisiologica di alcuni derivati della santonina e contributi allo studio della santonina. Lo Sperimentale 1887, 60. Bd., S. 35.

3) L. Kramer, Über die Santoninkrämpfe beim Kaninchen. Zeitschrift für Heilkunde 1893, 14. Bd., S. 303.

4) R. Luchsinger, Ist Santonsäure wirklich ein ausschließliches Hirnkrampfgift? Archiv für die gesamte Physiologie 1884, 34. Bd., S. 293.

5) W. Straub, Zur Muskelphysiologie des Regenwurmes. Archiv für die gesamte Physiologie 1900, 79. Bd., S. 379.

Besonders gut wird der periphere Angriff des Santonins sichtbar, wenn man die Rings- oder Längsmuskeln in Ringer-Lösung fein zerzupft und dann in Santonin-Ringer-Lösung überträgt; nach kürzester Zeit beobachtet man rasche Zusammenziehungen an vielen der isolierten Muskelfasern.

Der Angriff der erregenden Santoninwirkung liegt demnach beim Wurm in der Peripherie, aller Wahrscheinlichkeit nach in der Muskulatur selbst. Da Curarin die motorischen Nervenendigungen des Wurmes nicht lähmt (Straub), kann es zur Widerlegung eines Angriffes an der Übergangstelle von Nervenende in die Muskelzelle nicht herangezogen werden.

Zur näheren Untersuchung der Santoninzuckungen wurden diese auf der berußten Trommel aufgezeichnet. Größere Regenwürmer wurden dicht hinter dem Klitellum durchschnitten, und ein mehrere Segmente breiter Querring abgetrennt. Dieser Ring wurde an der Bauchseite zu einem Band aufgeschnitten und nach Entfernung des Darmes durch leichten Zug mit einer Pinzette wurde die Bauchganglienkette völlig herausgenommen. Dann wurde der ganglienfreie Streifen in der üblichen Weise mit einem Schreibhebel verbunden.

Als Aufbewahrungsflüssigkeit erwies sich die froschisotone Ringer-Lösung als sehr geeignet; sie wirkt selbst bei mehrtägiger Einwirkung auf den Muskel in der Kälte nicht schädigend ein, wenn man für dauernde Durchlüftung des Gefäßes, wie sie in allen im folgenden erwähnten Versuchen vorgenommen wurde, sorgt.

Statt der Ringmuskelstreifen wurden gelegentlich auch Bänder aus der Längsmuskulatur verwendet, sie verhalten sich nicht anders wie erstere.

In der Regel verharrt der in der Ringer-Lösung aufgehängte Ringmuskel stunden- und tagelang in völliger Ruhe; nur die Länge nimmt unter dem Einfluß der Dehnung durch das Gewicht des Hebels, zuerst stark, später immer schwächer, zu. Häufig aber, besonders dann, wenn das dehnende Gewicht groß ist, erscheinen kurze Zeit nach dem Einbinden spontane, gelegentlich rhythmische Zuckungen, wie sie von Straub beschrieben wurden. Diese Muskelzusammenziehungen sind bis auf seltene Ausnahmen sehr klein, so daß die Muskelverkürzung nur wenige Prozent beträgt (vgl. Fig. 2a, 6, 11, 17).

Dieser absolute oder relative Ruhezustand wird sofort gestört, wenn die Ringer-Lösung durch eine konzentrierte Lösung von Santonin in Ringer-Lösung[1]) ersetzt wird. Wenige Sekunden später

1) Wegen der schlechten Wasserlöslichkeit des Santonins in der Kälte wurden diese Lösungen bei Siedetemperatur vorgenommen; da zu befürchten

erfolgt eine erhebliche Zunahme des Tonus: der Muskelstreifen verkürzt sich stark. Und gleichzeitig oder kurze Zeit später gerät der verkürzte Muskel in sehr lebhafte, rasch aufeinanderfolgende Kontraktionen, die zunächst meist ziemlich klein und frequent sind, um im Laufe einiger Minuten seltener, aber ausgiebiger zu werden (Fig. 1 und 2a). Diese Zuckungen sind nicht streng rhythmisch und meist von ziemlich geringer Frequenz (im Durchschnitt gegen 4—8 in der Minute), häufig sind sie so kräftig, daß die maximale Verkürzung des Muskels $^{1}/_{3}$ bis fast $^{1}/_{2}$ der Ruhelänge erreicht (bei elektrischer Reizung mit Induktionsschlag beobachtete Straub Verkürzungen bis um 60%).

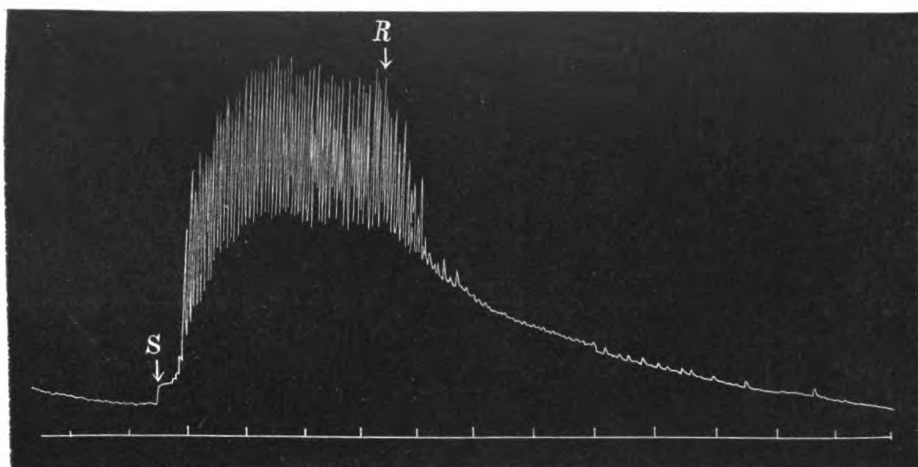


Fig. 1. Erregung der isolierten Regenwurmmuskulatur durch Santonin. Reversibilität der Wirkung. Bei *S* wird die Ringersche Lösung durch eine Santonin-Ringer-Lösung 1:5000 ersetzt. Bei *R* wird das Präparat wieder in Ringer-Lösung gebracht. Zeitmarkierung: 5 Minuten.

Der Mechanismus der Santoninwirkung ist dadurch gekennzeichnet, daß das auf den Muskel einwirkende Santonin nicht als vorübergehender Reiz wirkt, sondern daß die Muskulatur in einen Dauerzustand von Erregung gebracht wird. Sowohl die Tonuszunahme, wie auch die Zuckungen der Muskulatur bleiben während der ganzen Dauer der Gifteinwirkung erhalten (Fig. 2a und 2b). Bei lebenskräftigen Präparaten sind beide Erscheinungen tagelang zu beobachten.

---

war, daß hierbei ein Teil des Santonins durch den geringen Alkaligehalt der Ringer-Lösung in Salze der Santoninsäure übergeführt werden könnte, wurden alle Lösungen, nicht nur des Santonins, sondern auch der anderen zu besprechenden Laktone, zunächst in destilliertem heißem Wasser gelöst; erst kurz vor dem Versuch erfolgte der Zusatz der Salze.

Demnach kann Santonin kein Potentialgift nach der Art des Muskarins usw. sein, denn es fehlt das nach der optimalen Anreicherung der Zellelemente mit dem Gift wieder eintretende Ruhe-

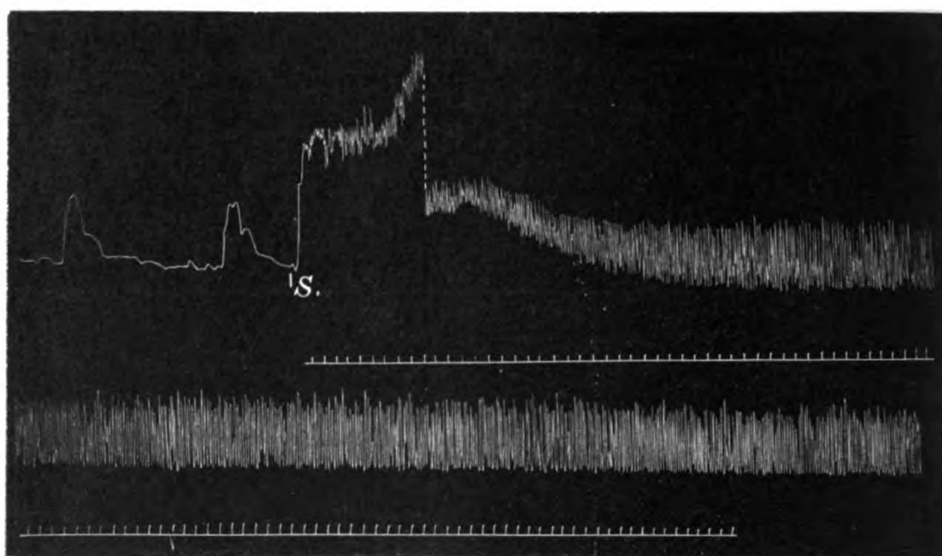


Fig. 2a. Dauer der Santoninwirkung. Bei *S* wird das (geringe spontane Kontraktionen zeigende) Präparat in Santonin-Ringer-Lösung 1 : 5000 gebracht. Zeitmarkierung: Minuten. 10 Minuten nach der Santonineinwirkung wird der Hebel verstellt. Die zweite Reihe schließt unmittelbar an die erste an.

stadium; Santonin wirkt nicht wie die Potentialgifte nur während der Herstellung des Gleichgewichtes, sondern während der ganzen Dauer seiner Anwesenheit als Reiz.

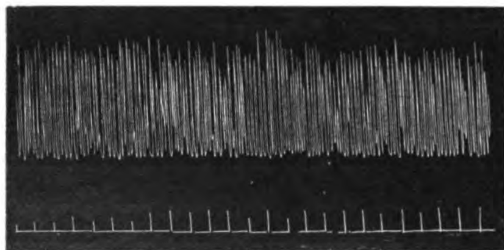


Fig. 2b (Fortsetzung von 2a). Zuckungen der Wurmmuskulatur 8 Stunden nach Beginn des Eintauchens in Santonin-Ringer-Lösung 1 : 5000.

Eine zweite charakteristische Eigenschaft der Santoninwirkung besteht in der glatten Reversibilität (Fig. 1). Auch nach stundenlanger Santoninerregung gehen Tonuszunahme und Zuckungen bei Auswechseln der Santonin-Ringer-Lösung gegen reine Ringer-Lösung sofort bis zum anfänglichen Ruhezustand zurück.

Drittens ist die Wirkungsstärke streng proportional der Giftkonzentration; bei Verstärkung der Konzentration erfolgt ein weiteres Ansteigen des Tonus mit Zunahme der Zuckungen, bei

Konzentrationsabnahme sinkt umgekehrt der Tonus auf ein neues Niveau ab und die Zuckungen verlieren an Ausgiebigkeit (Fig. 3 und 4).

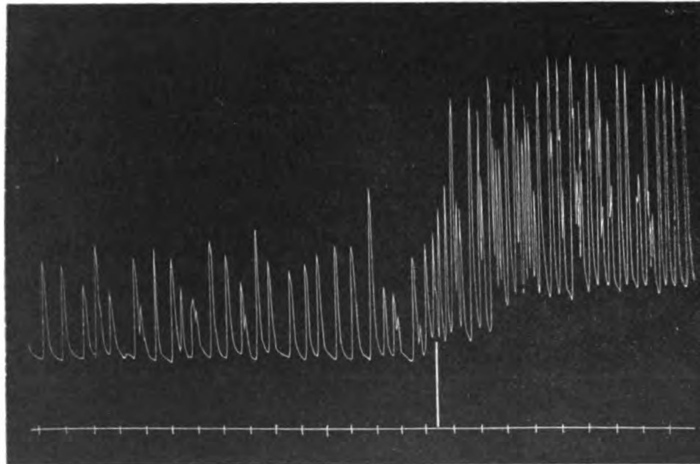


Fig. 3. Verstärkung der Santoninkonzentration auf das Doppelte der Ausgangskonzentration. Auf dem linken Kurventeil ist das Präparat einer Konzentration von 1 : 10 000, auf dem rechten von 1 : 5000 ausgesetzt. Zeitmarkierung: Minuten.

Der Mechanismus der Santoninwirkung gleicht demnach im Prinzip dem der Narkotika: es ist glatte Reversibilität der

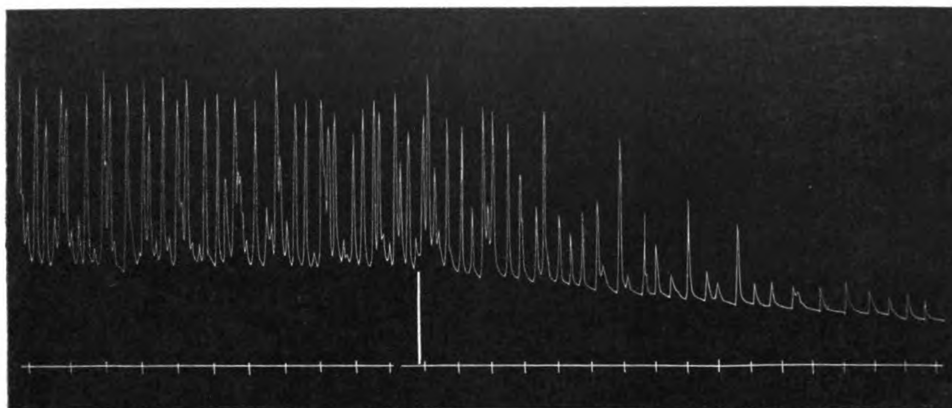


Fig. 4. Abschwächung der Santoninkonzentration auf $^1/_2$ der Ausgangskonzentration. Auf der linken Hälfte der Kurve ist das Präparat einer Konzentration von 1 : 8000, auf der rechten von 1 : 16 000 ausgesetzt. Zeitmarkierung: Minuten.

Wirkung und Abhängigkeit von der Konzentration vorhanden. Der einzige Unterschied besteht darin, daß die Änderung der motorischen Tätigkeit nicht nach der negativen, sondern nach der positiven Richtung verläuft, Santonin bewirkt statt

des Lähmungsdauerzustandes einen Erregungsdauerzustand. Dies ist nicht nur für die relativ schwachen wässerigen Lösungen gültig, auch viel konzentriertere Santonin-Olivenöl-Emulsionen (bis zu 1%) haben keine Lähmung zur Folge.

Ebenso wie auf die Regenwurmmuskulatur wirkt Santonin auch auf die Ring- und Längsmuskulatur des Blutegels ein. Am Blutegelmuskelpräparat (Fühner[1])) läßt sich die erregende Wirkung leicht zeigen. Viel größere Schwierigkeiten machte es dagegen, auch an Askariden die Santoninerregung zu registrieren. Die Herstellung der Muskelpräparate ist nicht leicht, da die starre Kutikula von der sehr dünnen Muskelschicht abpräpariert werden muß. Nach diesem Eingriff erwiesen sich aber die meisten Präparate als unempfindlich

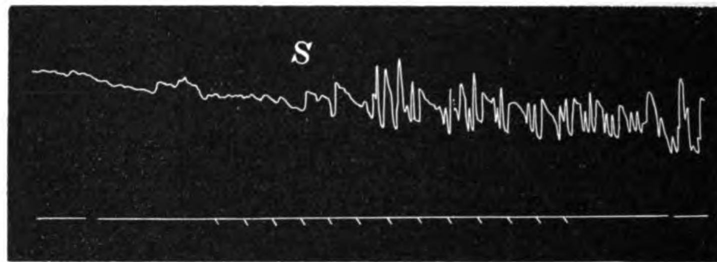


Fig. 5. Wirkung des Santonins auf die isolierte Längsmuskulatur der Schweineaskaris. Bei *S* wird die Ringer-Lösung ersetzt durch Santonin-Ringer-Lösung 1:5000. Zeitmarkierung: Minuten. Temperatur 39° C.

gegen Santonin und andere auf die Wurmmuskulatur giftig einwirkende Substanzen (Alkaloide). Daß aber auch hier die Verhältnisse ebenso liegen, wie bei der Regenwurm- und Blutegelmuskulatur, war in einigen Versuchen zu erkennen, die nach Art der auf Fig. 5 wiedergegebenen Kurve verliefen: die Santonin-Ringer-Lösung wirkt auf die isolierten Askaridenlängsmuskeln[2]) erregend ein.

Die Erregung der Wurmmuskulatur ist für Santonin recht spezifisch. Die die glatte Vertebratenmuskulatur stark beeinflussenden Alkaloide haben zwar zum Teil auch an der Regenwurmmuskulatur eine Tonussteigerung oder eine Erregung zu Zuckungen zur Folge. Aber die Intensität dieser Wirkungen ist eine weit geringere als bei Santonin. Am stärksten wirkte unter den im folgenden genannten

1) H. Fühner, Nachweis und Bestimmung von Giften auf biologischem Wege. Urban und Schwarzenberg 1911, S. 46.

2) Nach Karl Camillo Schneider, Lehrbuch der vergleichenden Histologie der Tiere, Jena 1902, besitzt Ascaris megalocephala nur längsverlaufende, keine zirkulären, Muskelbündel.

Alkaloiden das Nikotin, dessen Wirkung auf die Blutegelmuskulatur schon von Führner[1]) näher untersucht wurde; es vermehrt den Tonus stark, aber die Kontraktionen, die es erzeugt, sind sehr viel geringer, als sie nach Santonin zur Erscheinung kommen. Das gleiche gilt für Arekolin, das bekanntlich als Bandwurmmittel Verwendung fand; es führt zu einer kräftigen Tonussteigerung, auf deren Höhe einige kleine Kontraktionen erscheinen können. Von der Santoninwirkung unterscheidet sich die Wirkung des Arekolins sehr wesentlich dadurch, daß diese Erregung rasch einer Lähmung Platz macht.

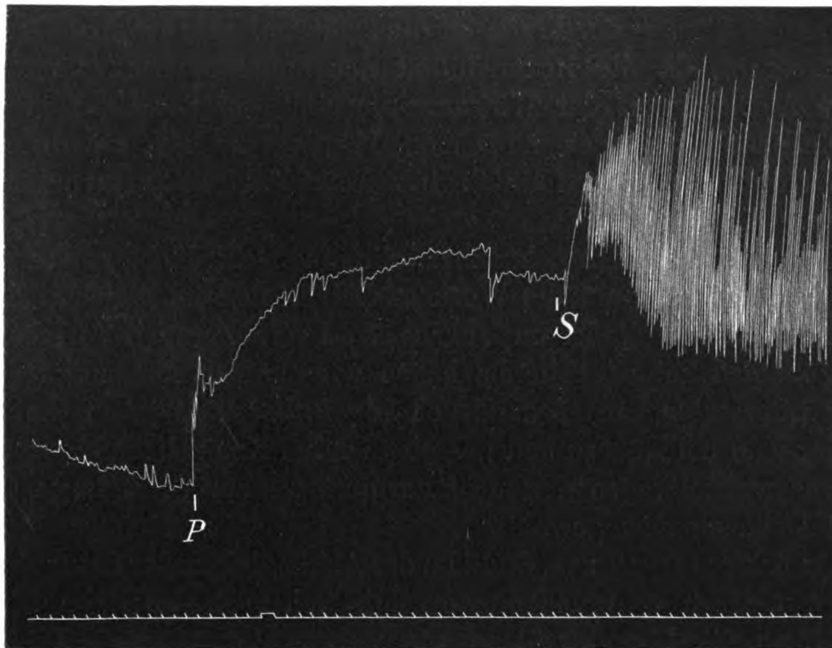


Fig. 6. Vergleich der Wirkung von Pilokarpin (1:2500 des Chlorides bei *P*) und von Santonin (1:5000 bei *S*). Zeitmarkierung: Minuten.

Auch der durch Santonin in Dauererregung gebrachte Wurmmuskel wird durch Arekolin in kurzer Zeit irreversibel gelähmt. Pilokarpin und Physostigmin erhöhen den Tonus weniger als gleich starke Santoninlösungen, eine erregende Wirkung fehlt ganz oder ist außerordentlich schwach (Fig. 6 zeigt den Unterschied zwischen Alkaloid- und Santonineinwirkung, ganz ähnlich wie die wiedergegebene Pilokarpinkurve sehen auch die mit den anderen Alkaloiden gewonnenen aus).

1) H. Führner, Über den Antagonismus Nikotin-Curare. Archiv für die gesamte Physiologie 1909, 129. Bd., S. 107 und: Nachweis und Bestimmung von Giften auf biologischem Wege. Urban und Schwarzenberg 1911, S. 46.

2. Beziehungen der Santoninkonstitution zur Wirkung auf die Wurmmuskulatur, das Froschherz und das Säugetiernervensystem.

Bisher liegen keine Versuche vor, aus denen sich mit Klarheit erkennen läßt, welcher Teil des Santoninmoleküles für die wurmerregende Wirkung verantwortlich ist; die Frage wurde nur selten beachtet, eine eindeutige Antwort konnte nicht gegeben werden, da keine Methode zur Registrierung der Santoninwirkung bestand (die bisherigen in der Literatur niedergelegten Ergebnisse werden bei den einzelnen Santoninderivaten besprochen werden).

Für die Lösung der Frage ist die isolierte Regenwurmmuskulatur sehr geeignet, da die Reversibilität der Santoninwirkung und die strenge Abhängigkeit der Wirkungsintensität von der Konzentration vergleichende Prüfungen an einem Präparat zuläßt, so daß der oft so störende Faktor individueller Empfindlichkeitsschwankungen fortfällt.

Um einen Anhalt zu bekommen, ob die verschiedenen Änderungen im Santoninmolekül auf die Wurmmuskelwirkung im gleichen Sinne einwirken, wie auf die krampferregende Wirkung bei Vertebraten, im besonderen bei Säugetieren, haben wir zur Vervollständigung der in der Literatur schon vorhandenen verwertbaren Angaben die Santoninderivate bei Mäusen und gelegentlich bei Kaninchen eingespritzt; die Maus wurde wegen der meist nur geringen zur Verfügung stehenden Substanzmengen gewählt.

Als drittes Objekt zum Studium der Abhängigkeit der Santoninwirkung von der Konstitution diente schließlich noch das Froschherz.

Die in der Literatur niedergelegten Angaben über die Wirkung des »Santonins« auf das Herz der Kalt- und Warmblüter weisen auf sehr geringe Wirksamkeit hin. Becker[1]) gibt an, daß das Froschherz in den späteren Stadien der Vergiftung mit etwas verlangsamtem Rhythmus schlage, und am Warmblüter wurde von Kramer[2]), Harnack und Hochheim[3]), sowie von Becker festgestellt, daß die Pulsfrequenz und Blutdruckhöhe nur sehr wenig beeinflußt werden; erstere ist bei Kaninchen und Hunden gelegentlich verlangsamt und arhythmisch, letzterer wird manchmal etwas gesenkt, manchmal um einige Millimeter Hg gesteigert. Da aber alle diese Versuche mit

1) P. Becker, a. a. O.

2) L. Kramer, a. a. O.

3) E. Harnack und W. Hochheim, Über die temperaturerniedrigende Wirkung krampferregender Gifte. Zeitschrift für klinische Medizin 1894, 25. Bd., S. 16.

dem Natriumsalz der Santoninsäure angestellt wurden, schien es wünschenswert, festzustellen, ob auch das Santoninlakton am Herzen unwirksam ist.

Die Versuche wurden an isolierten Eskulentenherzen angestellt. Auf deren Tätigkeit übt Santonin eine recht energische Wirkung aus: bei Speisung des Herzens mit Santonin-Ringer-Lösung wird die Höhe der systolischen Zusammenziehung und in weit geringerem Maße auch der diastolischen Ausdehnung ohne wesentliche Änderung des Rhythmus verringert. Die Stärke der lähmenden Wirkung hängt von der Konzentration ab: schon 1 : 50000 senkt die systolischen

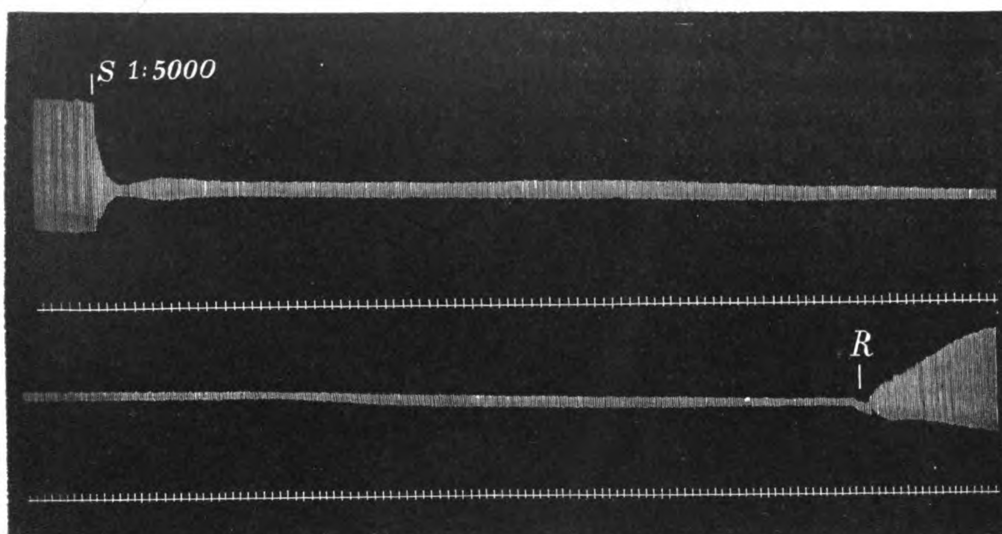


Fig. 7. Reversibilität der Santoninlähmung am isolierten Eskulentenherz. Bei S = Santonin-Ringer-Lösung 1 : 5000. Bei R = Auswaschen mit Ringer-Lösung. Zeitmarkierung: 10 Sekunden.

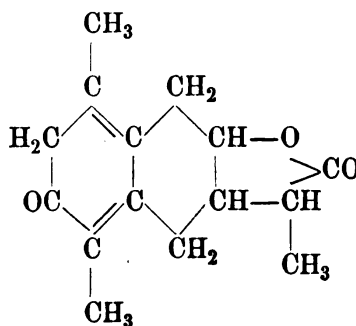
Maxima, bei 1 : 5000 werden die Kontraktionshöhen meist sehr klein, ohne daß jedoch ein diastolischer Stillstand einträte (Fig. 7). Die Wirkung, welche über lange Zeit hin ganz stationär bleibt, ist glatt reversibel, wenn die Santoninlösung durch reine Ringer-Lösung ersetzt wird. Der Angriff der Wirkung liegt nicht in den Vagusendigungen, denn Atropin beeinflußt sie nicht.

Die Konstitution des Santonins[1]), $C_{15}H_{18}O_3$, ist ziemlich weit auf-

1) Über die Konstitution des Santonins und die Darstellung der Santoninderivate finden sich ausführlichere Angaben in den Monographien von: E. Wedekind, Die Santoningruppe. Sammlung chemischer und chemisch-technischer Vorträge. 8. Bd. Stuttgart 1903 und von: L. Francesconi, Santonina e suoi derivati. Separatabdruck aus: Memorie della Società italiana delle Scienze. Serie 3a, 13. Bd. Rom 1904.

geklärt. Cannizzaro und Carnelutti[1]) konnten als erste den Kern des Santonins als p-Dimethylnaphthalin isolieren. Der die beiden Methyle in p-Stellung enthaltende Benzolkern des Naphthalins besitzt eine Karbonylgruppe, deren Ketoncharakter durch die Darstellung eines Santoninoxims durch Behandeln mit Hydroxylamin sicher gestellt ist (Cannizzaro[2])).

Der nicht methylierte Benzolkern enthält an einer noch nicht sicher bekannten Stelle einen Laktonring; Hesse[3]) erkannte als erster, daß das Santonin das Lakton einer instabilen Oxysäure $C_{15}H_{20}O_4$ = Acidum santoninicum ist. Da das Lakton sich durch seine relativ große Beständigkeit als ein γ-Lakton charakterisiert, und da die das Lakton bildende Oxysäure eine Kette von drei Kohlenstoffatomen besitzt — Cannizzaro und Carnelutti erhielten beim Abbau des Santonins Propionsäure — ergibt sich folgende Strukturformel, wobei jedoch zu beachten ist, daß die Stellung des Laktonringes und die Anordnung der Valenzen im methylierten Benzolring noch nicht feststeht.



a) Einfluß der Laktongruppe.

Unter der Einwirkung schwacher Alkalilösungen bildet sich aus dem Santonin leicht und glatt das santoninsaure Natrium. Die Sprengung des Laktonringes hat auf die zentral-nervöse Wirkung des Santonins keinen Einfluß: wie durch Becker[4]), Manns[5]),

1) S. Cannizzaro und G. Carnelutti, Sui due acidi isomeri santonoso ed isosantonoso. Gazetta chimica italiana 1882, 12. Bd., S. 393.

2) S. Cannizzaro, Über die Konstitution des Santonins. Berichte der chemischen Gesellschaft 1885, 18. Bd., II. Teil, S. 2746.

3) O. Hesse, Über die Santoninsäure. Berichte der chemischen Gesellschaft 1873, 6. Bd., II. Teil, S. 1280.

4) P. Becker, a. a. O.

5) V. Manns, Das Santonin, eine pharmakologische Monographie. Dissertation. Marburg 1858.

Kramer[1]), Rose[2]) u. a. in zahlreichen Versuchen gezeigt wurde, hat das santoninsaure Natrium auf Frösche und Warmblüter eine mindestens ebenso starke, infolge der leichten Wasserlöslichkeit vielleicht sogar etwas stärkere krampferregende Wirkung. Bei Mäusen von

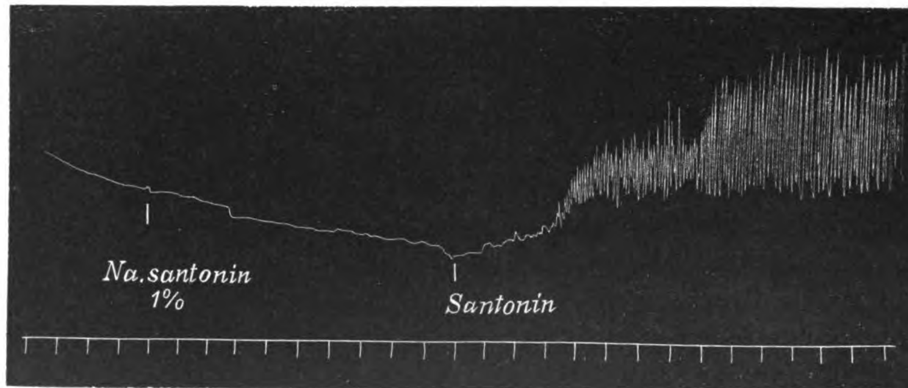


Fig. 8. Unwirksamkeit einer 1%igen Lösung von Natr. santoninicum in Ringer. Starke Wirksamkeit des Santonins 1:5000 in Ringer. Zeitmarkierung: Minuten.

18—25 g Gewicht fanden wir als letale Dosen — die Tiere sterben im Streckkrampfanfall — für Santonin (1%ige ölige Lösung) die Menge von 8 mg (einmal waren schon 5 mg tödlich, Mengen über 8 mg töteten immer). Santoninsaures Natrium, das in 4%iger wässeriger Lösung eingespritzt wurde, war in der Menge von 7,5—10 mg tödlich.

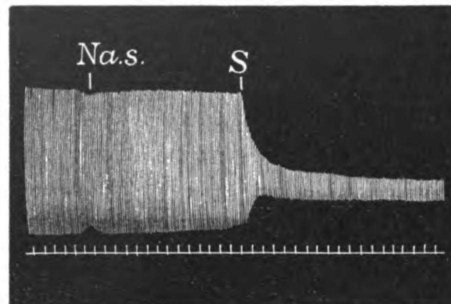


Fig. 9. Isoliertes Eskulentenherz. Unwirksamkeit von Natr. santoninicum 1:1000 (*Na. s.*). Lähmende Wirkung von Santonin 1:5000 (*S*). Zeitmarkierung: 10 Sekunden.

Die krampferregende Wirkung ist also unabhängig von dem Laktoncharakter des Santonins. Anders die wurmmuskelerregende Wirkung: Natrium santoninicum ist selbst in 1%iger Lösung ohne jede Wirkung auf den Tonus und die Motilität der Muskulatur (Fig. 8), es hat weder eine erregende, noch eine lähmende Wirkung, während Santonin nach santoninsaurem Natrium sofort typisch wirkt.

1) L. Kramer, a. a. O.

2) E. Rose, Über die Wirkung der wesentlichen Bestandteile der Wurmblüten (des Santonikum). Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie 1889, 16. Bd., S. 233.

Auch die Herzwirkung ist abhängig vom Vorhandensein der Laktongruppe. Während Santonin stets zu der erwähnten starken negativ inotropen Wirkung führt, ist santoninsaures Natrium auch in stärkeren Lösungen ohne jede Wirkung auf das isolierte Froschherz (siehe Fig. 9).

Ebenso unwirksam am Wurmpräparat wie das Natriumsalz der Oxysäure ist auch das der Santonsäure. Die Santonsäure bildet sich aus dem Santonin nach Behandeln mit Bariumhydroxyd als Isomeres der Santoninsäure[1]), sie hat nicht die Fähigkeit der Laktonbildung.

Die Wirkung der Santonsäure auf das Zentralnervensystem der Wirbeltiere ist nach Coppola[2]) und Harnack[3]) eine krampferregende nach Art des Santonins, doch an Intensität schwächer. Die Herzwirkung der Santonsäure haben wir nicht geprüft.

Ein weiterer Beweis für die auffallende Tatsache, daß die Wurmwirkung des Santonins im Gegensatz zur Krampfwirkung in erster Linie eine Funktion der Laktongruppe ist, beruht darin, daß auch alle Santoninderivate, soweit sie keine Sprengung des Laktonringes durchgemacht haben, wie Chromosantonin, Desmotroposantonin, Tetrahydrosantonin usw., eine kräftige Wurmmuskelwirkung äußern, und schließlich konnte an einigen mit dem Santonin nicht verwandten Laktonen ebenfalls gezeigt werden, daß nur die Laktone, nicht aber die Salze der zugehörigen Oxysäuren, wirksam sind (siehe unten).

Das dem Santonin sehr nahe verwandte Isomer, das unter dem Einfluß des Lichtes aus jenem als intensiv gelb gefärbter Körper entsteht (Montemartini[4])), das Chromosantonin hat als Lakton ausgesprochene Muskelwirkung. Mit Rücksicht auf die therapeutisch

---

1) S. Cannizzaro und F. Sestini, Richerche sulla santonina. Gazetta chimica italiana 1873, 3. Bd., S. 241. — L. Francesconi, Sulla costituzione degli acidi santonico e metasantonico e della metasantonina. Gazetta chimica italiana 1899, 29. Bd., II. Teil, S. 181.

2) Fr. Coppola, Sull' azione fisiologica di alcuni derivati della santonina e contributi allo studio della santonina. Lo sperimentale 1887, 60. Bd., S. 35.

3) E. Harnack und W. Hochheim, Über die temperaturerniedrigende Wirkung krampferregender Gifte. Zeitschrift für klinische Medizin 1894, 25. Bd., S. 16. — E. Harnack (mit H. Damm und J. Starke), Versuche zur Deutung der temperaturerniedrigenden Wirkung krampferregender Gifte. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1901, 45. Bd., S. 272.

4) Literatur über die Chemie des Chromosantonins bei E. Wedekind, a. a. O., S. 31, bei L. Francesconi, a. a. O., S. 67 und C. Montemartini, Sulla santonina gialla (cromosantonina). Gazetta chimica italiana 1902, 32. Bd., I. Teil, S. 325.

wichtige Frage, ob die gelbe Santoninmodifikation, von der feststeht, daß sie den gleichen Kern und auch die Ketongruppe enthält, während die Konstitution, die sich von der des Santonins vermutlich nur durch Bindungsänderungen im Laktonring unterscheidet, im einzelnen noch nicht genau bekannt ist, die volle Wirksamkeit der weißen Santoninkrystalle hat, wurde die Wirkungsintensität des Chromosantonins mit der des Santonin quantitativ verglichen: Wie Fig. 10 zeigt, hat Chromosantonin genau die gleiche Wirksamkeit wie Santonin. Dasselbe Verhalten zeigt sich am Eskulentenherz. Wieder wirkt Chromosantonin ebenso stark wie Santonin.

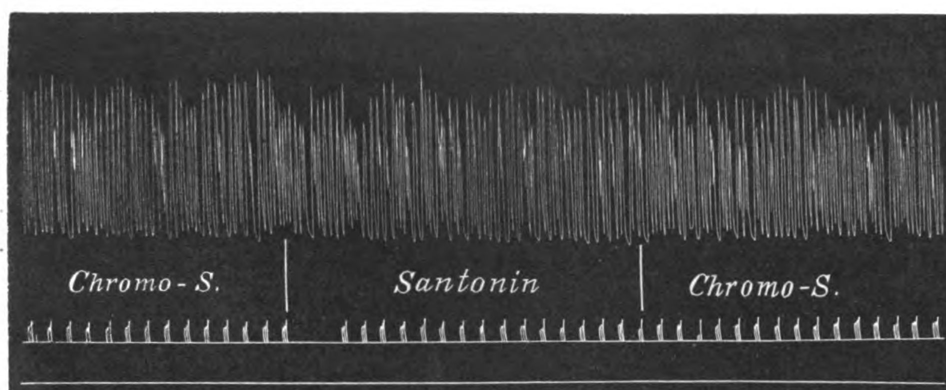


Fig. 10. Vergleich der Wirksamkeit des Chromosantonins und des Santonins, beide in der Lösung 1:5000: kein Unterschied in der Wirkungsstärke. Zeitmarkierung: Minuten. Abszisse unter der Zeitlinie: Anfangstonus des Präparates vor dem Santoninzusatz.

Auch die Stärke der krampferregenden Wirkung des Santonins wird durch Belichtung und Überführung in das Chromoisomere nicht verändert: für Mäuse fanden wir als letale Dose die Menge zwischen 7,5 und 10 mg Chromosantonin, in 1%iger öliger Lösung unter die Rückenhaut eingespritzt.

b) Einfluß der Ketongruppe.

Durch die Einwirkung rauchender Salzsäure auf Santonin erhielt Andreocci[1]) ein Isomeres des Santonins, dessen Unterschied darin besteht, daß es mit Hydroxylamin kein Oxim, mit Phenylhydrazin kein

1) A. Andreocci, Sopra due nuove isomeri della santonina e due nuove isomeri dell' acido santonoso. Gazetta chimica italiana 1893, 23. Bd., II. Teil, S. 468.

Hydrazon bildet. Es enthält also keine Ketongruppe $\begin{array}{l} \diagup \\ H_2C \\ \mid \\ OC \\ \diagdown \end{array}$, sondern diese ist in die Enolform $\begin{array}{r} \diagup \\ C \\ \mid \\ OH\text{—}C \\ \diagdown \end{array}$ umgewandelt. Hierbei geht der eine hydroaromatische Kern in einen Benzol- bzw. Phenolkern über. Dieses Desmotroposantonin genannte Isomere, das nach Straub[1]) auf Schweineaskariden und marine Würmer nicht toxisch wirkt und nach Lo Monaco[2]) für Schweineaskariden nicht giftiger als Santonin ist, ist so schlecht wasserlöslich — die Löslichkeitsgrenze liegt bei 1 : 40000 —, daß die im Prinzip zweifellos vorhandene wurmerregende Wirkung nur schwach ist. Der quantitative Vergleich mit Santonin ist wegen der schlechten Löslichkeit nur unvollkommen durchzuführen. Doch zeigten die Versuche, daß Desmotroposantonin sich, wenn überhaupt, nur unwesentlich vom Santonin unterscheidet. Am Eskulentenherz wirkt Desmotroposantonin ebenfalls wegen der schlechten Löslichkeit schwach, doch nicht weniger als gleiche Santoninkonzentrationen.

Durch die Überführung der Ketongruppe in die Enolform wird die erregende Wirkung auf das Zentralnervensystem der Vertebraten stark abgeschwächt. Lo Monaco[3]) erhielt bei Fröschen nach der Einspritzung solcher Mengen von desmotroposantoninsaurem Na, wie sie von Santonin krampferregend sind, keine Konvulsionen sondern reine Lähmung. Ebenso zeigen Warmblüter (Meerschweinchen, Kaninchen, Hunde) nach der Injektion von mehreren Gramm statt Krämpfen eine Hypnose mit folgender tödlicher Atemlähmung. Die tödlichen Dosen sind höher als die für Santonin gültigen letalen Dosen. Bei Mäusen fanden wir gleichfalls eine Entgiftung: selbst 20 und 25 mg, subkutan in öliger Lösung eingespritzt, wurden symptomlos überstanden.

Santoninoxim[4]), das durch Einwirkung von Hydroxylamin entsteht, und in dem der Sauerstoff der Ketongruppe durch die Oximido-

---

1) W. Straub bei E. Wedekind, Über die Einführung von Stickstoff in die Santoninmolekel und das physiologische Verhalten einiger Santoninstoffe. Zeitschrift für physiolog. Chemie 1904–5, 45. Bd., S. 240.

2) Lo Monaco, a. a. O.

3) Lo Monaco, Sull' azione fisiologica di alcuni derivati della santonina. Atti della reale Academia dei Lincei. Rendiconti. Science fisiche. 5. Serie, 5. Bd., I. Teil, S. 410.

4) S. Cannizzaro, Über die Konstitution des Santonins. Berichte der chemischen Gesellschaft 1885, 18. Bd., II. Teil, S. 2746. — P. Gucci, Ricerche sopra la santoninossima e suoi derivati. Gazetta chimica italiana 1889, 19. Bd., S. 367.

gruppe HON=C ersetzt ist, wirkt wieder wurmerregend wie Santonin; es unterscheidet sich aber prinzipiell von der Wirksamkeit des Santonins und des Desmotroposantonins dadurch, daß auf die Erregung eine reversible Lähmung folgt. Diese Lähmung ist vermutlich eine Nebenwirkung der Oximgruppe.

Also auch bei Überführung der Keton- in die Oximgruppe ist die Wurmwirkung vorhanden. Für die Maus ist Santoninoxim mindestens ebenso giftig wie Santonin: gelegentlich töten schon 5 mg unter allgemeinen Krämpfen.

3. Sprengung der Doppelbindungen im Naphthalinkern.

In den letzten Jahren wurde von verschiedenen Seiten die Hydrierung des Santonins vorgenommen. Cusmano[1]) gelang durch Reduktion von santoninsaurem Natrium mit Wasserstoff und Platinschwarz die partielle Hydrierung zu Dihydrosantonin, das in einigen wenigen Versuchen — die Menge des mir zur Verfügung stehenden Materials war nur gering — an der Wurmmuskulatur die gleiche Wirkung zeigte, wie das Tetrahydrosantonin. Dies völlig hydrierte Santonin wurde fast gleichzeitig von Wienhaus und von Öttingen[2]), Wedekind und Beniers[3]) u. a. dargestellt; es bildet sich in zwei stereoisomeren Modifikationen, die nach dem Vorgang der erstgenannten Autoren als α- und β-Santonan bezeichnet werden. In den Santonanen sind nur die Äthylenbindungen gesprengt, der Lakton- und Ketoncharakter ist erhalten.

Für unsere Wurmversuche verwendeten wir das in Wasser etwas besser als Santonin lösliche α-Santonan. Mit der pharmakologischen Wirkung dieser Substanz hat sich kürzlich Sieburg[4]) beschäftigt. Sieburg ließ »0,1—0,5 % Santonin und die beiden Santonane in Lösung« auf überlebende Exemplare von Ascaris lumbricoides einwirken. Er fand, daß nur im »unveränderten Santonin« die Spulwürmer lebhafteste Bewegungen ausführten, während in der Lösung

1) G. Cusmano, Die Hydrierung der Santonine. Darstellung eines Dihydrosantonins. Liebigs Annalen der Chemie 1913, 400. Bd., S. 332.

2) H. Wienhaus und W. F. von Öttingen, Die Hydrierung des Santonins. Liebigs Annalen der Chemie 1913, 397. Bd., S. 219.

3) E. Wedekind und E. Beniers, Über Tetrahydrosantonin. Liebigs Annalen der Chemie 1913, 397. Bd., S. 246.

4) E. Sieburg, Pharmakologische Notizen über zwei neue Santoninderivate, α- und β-Santonan. Chemiker-Zeitung 1913, Nr. 94, S. 945.

der Santonane und der Kontrollflüssigkeit die Tiere träge am Boden lagen. Nach diesen Versuchen und nach gleichsinnig verlaufenen Ergebnissen mit der Straubschen Versuchsanordnung schließt Sieburg, daß »durch Lösung der Äthylenbindung des Santonins auch seine wurmwidrige Wirkung verloren« gehe.

Aber Sieburg hat tatsächlich seine Versuche kaum mit den Laktonen, Santonin und α- und β-Santonan, angestellt, denn diese Körper lösen sich nicht bis zu 0,1—0,5% in Wasser oder Salzlösung. Vielmehr dürften, wie es Sieburg bei den später zu erwähnenden Wirbeltierversuchen angibt, die Natriumsalze der Santonansäuren

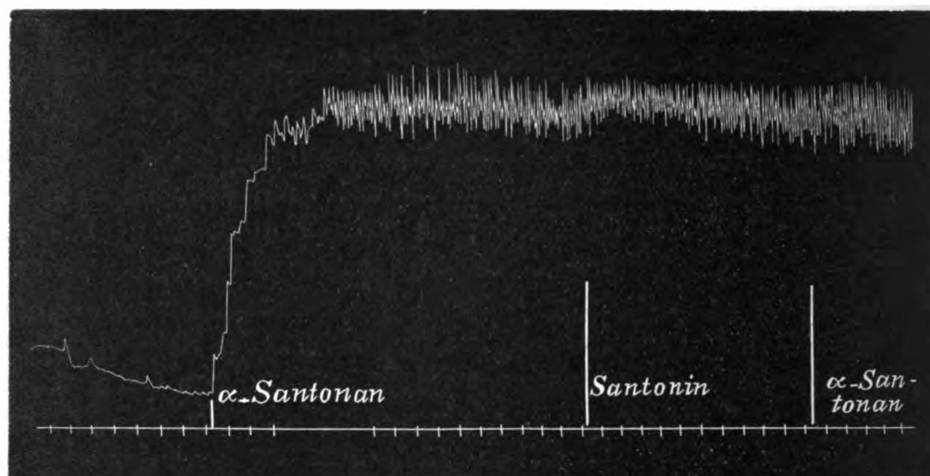


Fig. 11. Wirkung von Tetrahydrosantonin (α-Santonan) 1:5000. Vergleich mit ebenso starker Santoninlösung: gleiche Wirkungsstärke. Zeitmarkierung: Minuten.

verwendet worden sein. In diesem Falle würden die negativen Ergebnisse Sieburgs nichts über den Einfluß der Sprengung der Doppelbindungen auf die Wurmwirkung des Santonins sagen können, da bei den Salzen der Oxysäuren die von uns als Laktonfunktion erkannte Wurmerregung naturgemäß fehlen muß.

In den Versuchen, in denen wir Lösungen des α-Santonan-Lakton 1:5000 auf die isolierte Wurmmuskulatur einwirken ließen, ergab sich im Gegenteil eine sehr kräftige Erregung der Muskulatur, die sich in nichts von der Wirkung gleichstarker Santoninlösungen unterschied: Tonussteigerung und Dauerzuckungen blieben bei wiederholtem Austausch der Santonin- und Santonanlösung ganz unbeeinflußt (siehe Fig. 11).

Die Lösung der Doppelbindungen des Santonins schwächt die Wurmwirkung nicht ab.

Auf das Herz wirkt α-Santonan lähmend ein, doch unterscheidet sich die Wirkung etwas von der Santoninwirkung. Durch die Hydrierung wird die Wirkungsstärke abgeschwächt, so daß doppelt so starke Lösungen zur Erzielung gleicher Wirkung nötig sind. Außerdem ist die Wirkung nicht so rein inotrop, sondern sie ist mit einer negativ chronotropen Wirkung vergesellschaftet: die Pulsfrequenz sinkt unter langsamer spontaner Wiederzunahme der Kontraktionshöhe ab (siehe Fig. 12).

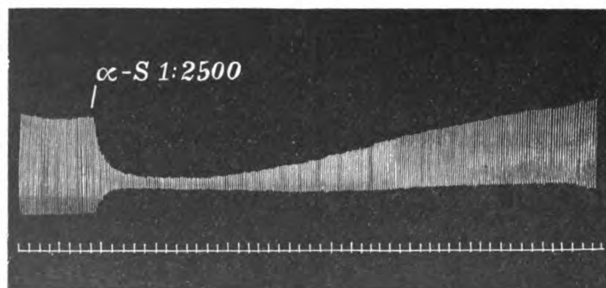


Fig. 12. Isoliertes Eskulentenherz. Wirkung von α-Santonan 1 : 2500. Zeitmarkierung: 10 Sekunden.

Die Giftwirkung auf das Zentralnervensystem der Wirbeltiere wird dagegen, wie in vielen analogen Fällen, auch bei der Sprengung der Santonindoppelbindungen stark vermindert: bei der Maus sinkt die nach subkutaner Injektion tödliche Dose auf 1/3 ab; erst gegen 25 mg sind nach lange anhaltenden Krämpfen tödlich.

Tabelle.

1. Santonin, in 1 %iger öliger Lösung subkutan.

Maus	21 g	überlebt	nach	3 mg	
	? »	»	»	5 »	
	18 »	stirbt	»	5 »	in 2 Stunden
	22 »	überlebt	»	6 »	
	21 »	»	»	8 »	
	22 »	stirbt	»	8 »	» 2 1/2 »
	19 »	»	»	10 »	» 20 Minuten
	? »	»	»	10 »	» 3 3/4 Stunden

2. α-Santonan

Maus	20 g	überlebt	nach	10 mg	
	? »	»	»	10 »	
	? »	»	»	15 »	
	24 »	»	»	20 »	
	? »	stirbt	»	20 »	nach 24 Stunden
	? »	überlebt	»	25 »	
	18 »	stirbt	»	25 »	in 3 Stunden
	? »	»	»	25 »	» 2 »

Hiermit stimmen die Ergebnisse, die Sieburg mit den Natriumverbindungen der Santonansäure erhielt, überein. Temporarien ver-

14*

trugen 0,3 g symptomlos, während 0,1 g Santonin (richtig wohl santoninsaures Na) nach Krämpfen tödlich wirkte, und während von Santoninsäure 0,125 g pro Kilo subkutan ein Kaninchen nach 8 Sunden tötete, verursachten 0,3 g der santonansauren Salze keine Vergiftungserscheinungen.

Bei intravenöser Injektion fanden wir die letale Menge für santoninsaures Na zwischen 0,1 und 0,2 g pro Kilo Kaninchen, von α-santonansaurem Na wurden hingegen 0,5 g pro Kilo ohne Symptome vertragen.

4. Oxysantonine.

Santonin wird vom Säugetierorganismus nur zum Teil unverändert ausgeschieden. Ein nicht unbeträchtlicher Anteil wird nach Jaffé[1]) als α- und β-Oxysantonin im Harne wiedergefunden.

Neben diesen beiden Oxysantoninen sind zwei weitere Isomere der Formel $C_{15}H_{18}O_4$ bekannt, das von Merck[2]) neben Santonin aus den Flores Cinae isolierte Artemisin oder γ-Oxysantonin, und das von Wedekind und Koch[3]) durch Umtausch des Halogens gegen Sauerstoff aus Monochlorsantonin dargestellte δ-Oxysantonin oder Isoartemisin. Diese beiden letztgenannten Oxysantonine, die sowohl die Keton- wie die Laktongruppe des Santonins unverändert enthalten, wurden am Regenwurmpräparat geprüft. Sie haben beide, wie dies bei ihrem Laktoncharakter zu erwarten war, eine kräftige Wurmwirkung. Bei δ-Oxysantonin ist diese in isomolekularer Lösung nur wenig schwächer als bei dem Santonin (Fig. 13.), während Artemisin bedeutend schwächer wirkt. Erst 1 : 1000 Artemisin — diese Substanz ist viel wasserlöslicher als Santonin — hat etwa die gleiche Wirkungsstärke wie Santonin 1 : 5000.

Die krampferregende Wirkung des δ-Oxysantonins ist viel geringer als bei Santonin; selbst 22 mg wirkten bei der Maus nicht letal.

Die Herzwirkung der beiden Oxysantonine gleicht der des Santonins, doch ist sie in gleichen Lösungen etwas schwächer. Da aber Artemisin in viel konzentrierterer Lösung zur Einwirkung gebracht werden kann, läßt sich die lähmende Herzwirkung bis zum

1) M. Jaffé, Über Oxysantonine und ihre Entstehung im Tierkörper nach Darreichung von Santonin. Zeitschrift für physiol. Chemie 1896—97, 22. Bd., S. 538.

2) E. Merck, Über Artemisin, einen Begleiter des Santonins. Mercks Bericht über das Jahr 1894. Nach: Chemisches Zentralblatt 1895, 1. Bd., S. 436.

3) E. Wedekind und A. Koch, Über Iso-Artemisin (δ-Oxy-santonin). Berichte der chemischen Gesellschaft 1905, 35. Bd., II. Teil, S. 1845.

vollständigen diastolischen Stillstand steigern. Bei einer Vergiftung des Herzens mit einer Artemisinlösung 1 : 500 steht das Herz nach

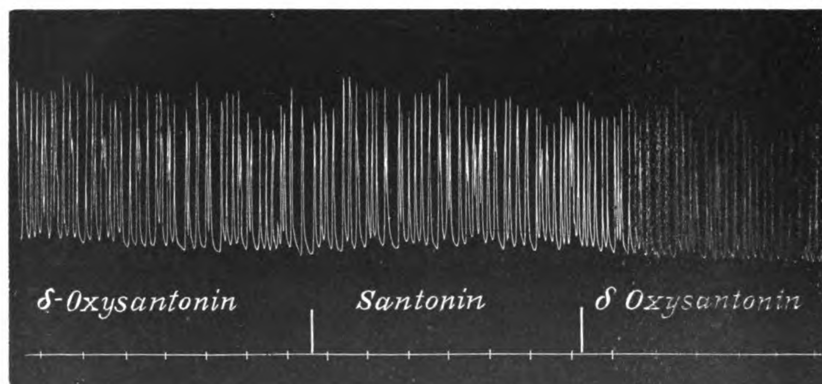


Fig. 13. Vergleich der Wirkung des δ-**Oxysantonins** und des **Santonins** (beide in der Lösung 1 : 5000): Oxysantonin wirkt eine Spur schwächer als Santonin auf den Tonus. Zeitmarkierung: Minuten.

wenigen Sekunden vollkommen still. Durch Auswaschen läßt sich die Funktion rasch wieder in Gang bringen (Fig. 14).

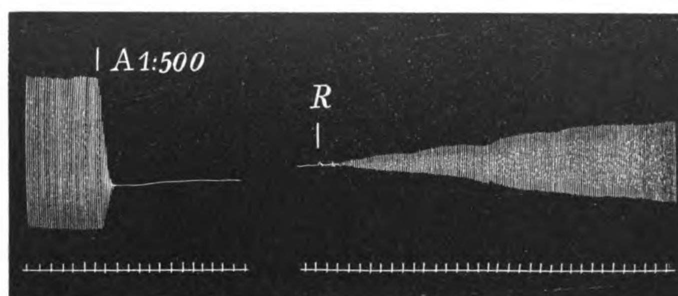


Fig. 14. Isoliertes Eskulentenherz. Wirkung von Artemisin 1 : 500. Bei *R* wird einige Minuten nach der Vergiftung mit Ringer-Lösung ausgewaschen. Zeitmarkierung: 10 Sekunden.

5. Substitutionsprodukte.

Chlor bildet mit Santonin Substitutionsprodukte (Wedekind und Koch[1]), in denen die Stellung der Chloratome noch unbekannt ist. Mono-Chlorsantonin, gewonnen durch Einleiten von Chlor in wässerige Santoninlösungen, wurde schon von Straub[2]) in Versuchen

---

1) E. Wedekind und A. Koch, Über das Verhalten der Halogene gegen Santonin. Berichte der chemischen Gesellschaft 1905, 38. Bd., I. Teil, S. 429.

2) W. Straub (bei E. Wedekind), Beiträge zur Kenntnis des Santonins. Archiv der Pharmazie 1906. 244. Bd., S. 623.

mit Askariden, die in das oben erwähnte gewundene Glasrohr eingebracht worden waren, als etwa ebenso stark wirksam wie Santonin gefunden. Am isolierten Regenwurmmuskelpräparat hatte das Mono-Chlorprodukt ebenso wie das Dichlorsantonin eine sehr kräftige Wirkung, die bei Berücksichtigung der Molekulargewichtsdifferenz der des Santonin ebensowenig nachstand, wie wir es bei dem Santonan beobachteten.

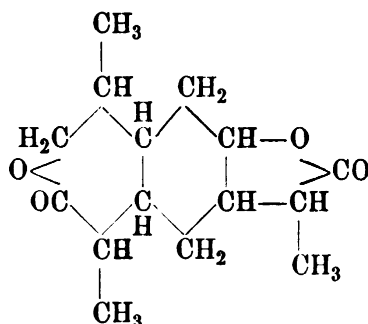
Die Krampfwirkung ist gegenüber der des Santonins sehr abgeschwächt, die tödliche Dose liegt für die Maus über 20 bzw. 22 mg.

Durch Chlorieren wird also nur die Krampfwirkung, nicht dagegen die Wurmwirkung abgeschwächt.

6. Spaltung des Naphthalinkerns.

Reduzieren, Oxydieren und Chlorieren des Naphthalinkernes hat also in der Regel keinen oder nur geringen abschwächenden Einfluß auf die Wurmmuskelerregung. Von besonderem Interesse ist nun für Bestrebungen der synthetischen Chemie die Frage, ob Santonin auch noch nach Sprengung des Naphthalinkernes wurmerregend wirkt.

Wir prüften das von Wedekind[1]) dargestellte α-Tetrahydrosantonilid, ein Produkt, in dem der ketonhaltige Benzolring des Naphthalinkernes durch Einfügen eines Sauerstoffatoms gesprengt wurde, so daß dieser Ring zu einer Laktongruppe wird. Das ganze Molekül enthält also zwei Laktongruppen.



Es fand sich am isolierten Wurmmuskel, daß der intakte Naphthalinkern zur Erhaltung der Wurmerregung nicht notwendig ist. Tetrahydrosantonilid erregt die Wurmmuskulatur und führt zu Tonussteigerung, ganz nach Art des Santonins, jedoch in weit schwächerem Maße; die Intensität der Wirksamkeit ist nur etwa $^1/_5$ von der des Santonins.

1) E. Wedekind, Über α-Tetrahydrosantonilid. Berichte der chemischen Gesellschaft 1914, 47. Bd., S. 2483.

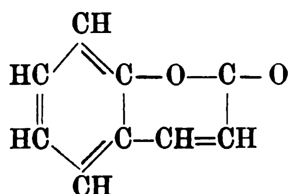
Demnach haben auch Laktone ohne Naphthalinkern eine typische, wenn auch abgeschwächte Santoninwirkung (vgl. auch das folgende Kapitel).

Als ketonfreie Verbindung ohne Doppelbindungen war eine Abschwächung der zentralen Krampfwirkung bei Säugetieren zu erwarten. Tatsächlich überstanden Mäuse bis zu 30 mg — nur ein Tier erlag aus unbekannten Gründen der Menge von 15 mg.

7. Wirkung von Laktonen, die nicht der Santoningruppe angehören.

Da Santonin auch noch nach der Sprengung des Naphthalinringes auf die Wurmmuskulatur wirkt, liegt die Vermutung nahe, daß die erregende Wirkung eine allgemeine, spezifische Eigenschaft der Laktone ist. Dafür spricht der schon oben erwähnte Befund, daß Pilokarpin, dessen Laktoncharakter feststeht, nach Art des Santonins tonuserhöhend und zu Zuckungen erregend wirkt. Diese Pilokarpinwirkung ist tatsächlich wieder eine Laktonfunktion: stellt man durch Einwirkenlassen schwacher Alkalien in der Wärme aus dem Pilokarpin ein Salz der zugehörigen Oxysäure, der Pilokarpinsäure, dar, so fehlt dieser, genau wie dem santoninsauren Natrium, jede erregende Wurmmuskelwirkung. An der Wurmmuskulatur greift also das Pilokarpin mit demselben Molekülbestandteil an, das auch für die erregende Wirkung auf die Vagusenden verantwortlich ist. Marshall[1]) und unabhängig von Marshall kürzlich Guggenheim[2]) fanden nämlich, daß Pilokarpin nach dem Übergang des Laktons in die Säure durch Behandlung mit Alkali auf die Vagusendigungen des Herzens, des Darmes, und auf Lungen und Uterustätigkeit ohne jeden Einfluß ist.

Als weiteres Lakton — die Absicht, eine größere Reihe von Laktonen und zugehörigen Oxysäuren durchzuprüfen, konnte aus äußeren Gründen noch nicht ausgeführt werden — wurde Cumarin, das Lakton der o-Kumarsäure:



1) C. R. Marshall, On the physiological action of the alcaloids of Jaborandi leaves. Journal of Physiology 1904, 31. Bd., S. 120.

2) M. Guggenheim, Beitrag zur Kenntnis des wirksamen Prinzips der Hypophyse. Biochemische Zeitschrift 1914, 65. Bd., S. 190.

herangezogen. Nach den Untersuchungen von Ellinger[1]) ist Cumarin ein Narkotikum.

Eskulenten von etwa 50 g fallen auf 10 mg Cumarin in tiefe zentrale Narkose. Kaulquappen werden in der Lösung 1 : 14000 in 10 bis 15 Minuten gelähmt. Bei Kaninchen wirken Dosen von 0,1 g pro Kilo subkutan vorübergehend narkotisierend, während Hunde auf 0,3 g pro Kilo subkutan nach einem Stadium schwacher narkotischer Wirkung in langsam zunehmendem Koma zugrunde gehen.

Auch auf Würmer wirkt Cumarin narkotisch. Regenwürmer werden in einer Cumarinlösung 1 : 1000 rasch gelähmt, in 10 Minuten sind sie reaktionslos. Bei 1 : 2000 tritt die völlige Lähmung nach

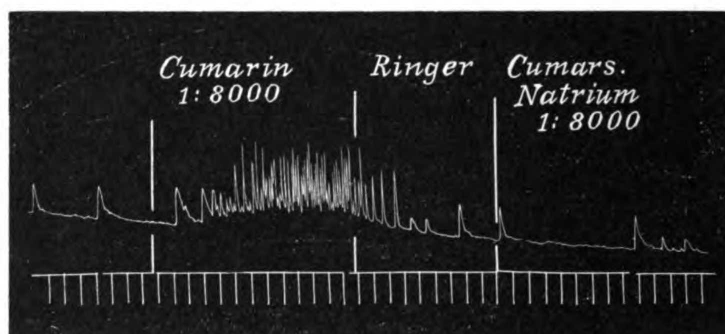


Fig. 15. Wirkung des Cumarins 1:8000, Wirkungslosigkeit des *o*-kumarsauren Na 1:8000. Zeitmarkierung: Minuten.

3/4 Stunden ein, 1 : 5000 wirkt im Lauf eines Tages schon nicht mehr völlig lähmend. Vor der Lähmung wird ein Stadium starker Erregung beobachtet.

In der nicht mehr akut lähmenden Konzentration von 1 : 5000 bis 1 : 10000 und darunter wirkt das Cumarin an der isolierten Regenwurmmuskulatur ganz nach Art des Santonins: der Tonus wird stark gesteigert, und es treten lebhafte Zuckungen auf, die bei den schwachen Konzentrationen stundenlang anhalten können, bei den starken dagegen bald in eine reversible Lähmung übergehen. Diese Erregung ist wieder eine Laktonwirkung, denn sie fehlt, wenn o-kumarsaures Natrium in den genannten Konzentrationen auf den Muskel einwirkt (Fig. 15).

Starke Cumarinkonzentrationen führen auch am isolierten Muskelpräparat zu rascher Lähmung, meist nach kurzer Erregungsphase; die

1) A. Ellinger, Zur pharmakodynamischen Charakterisierung des Cumarins. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1908, Supplementband, S. 150.

Lähmung ist glatt reversibel, sie schwindet bei Auswaschen mit Ringer-Lösung, nachdem fast regelmäßig zunächst ein Stadium sehr starker rückläufiger Erregung aufgetreten ist. Auch diese Lähmung ist Laktonfunktion, wieder ist das Natriumsalz der Oxysäure unwirksam.

8. Bemerkungen zur Wirkung des Oleum Chenopodii auf die Würmer.

Brüning[1]) ließ das aus Chenopodium anthelminthicum gewonnene Oleum Chenopodii — über dessen Wirkung auf kalt- und warmblütige Wirbeltiere und therapeuthische Wirksamkeit nähere Angaben und Versuche bei Brüning und Schüffner und Vervoort[2]) mitgeteilt werden — auf Askariden einwirken. Er beobachtete, daß Hundeaskariden in der Emulsion 1 : 3000—1 : 6000 sehr bald bewegungslos werden, zum Teil waren die Askariden nach wenigen Stunden (1 Stunde bei der Konzentration 1: 6000; 3 Stunden bei der Konzentration 1 : 10000) tot, aber in anderen Fällen zeigten die Tiere auch nach mehrstündigem Aufenthalt in relativ starken Emulsionen (1: 5000, 3 Stunden) nur eine reversible Lähmung. Ascaris mystax erholte sich sogar noch nach 2stündigem Aufenthalt in einer Emulsion von 1 : 2000. (In einer späteren Arbeit gibt Brüning[3]) an, daß Oleum Chenopodii in

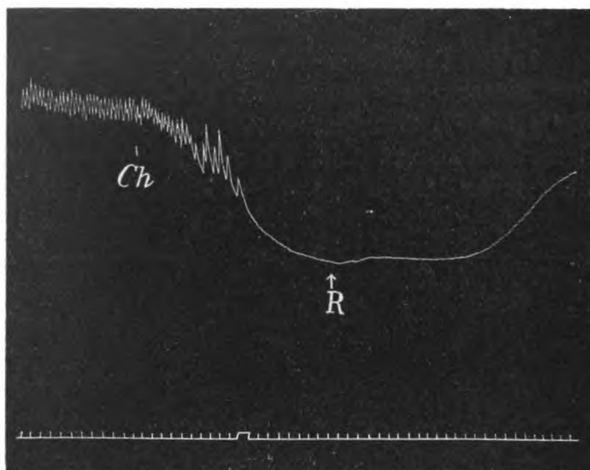


Fig. 16. Wirkung des Oleum Chenopodii auf Ascaris megaloceph. (Muskellängsstreifen). Bei *Ch* wird die Ringer-Lösung ersetzt durch eine Oleum Chenopodii-Emulsion 1 : 1000 in Ringer-Lösung. Bei *R* Auswechseln gegen reine Ringer-Lösung. Zeitmarkierung: Minuten. Temperatur 39° C.

---

1) H. Brüning, Zur Kenntnis des amerikanischen Wurmsamenöles. Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie 1906, 3. Bd., S. 564.

2) W. Schüffner und H. Vervoort, Das Oleum Chenopodii gegen Ankylostomiasis und eine neue Methode der Wertbestimmung von Wurmmitteln. Münchener med. Wochenschrift 1913, Nr. 3.

3) H. Brüning, Zur Kenntnis des Cineols mit besonderer Berücksichtigung seiner Eigenschaften als Antiaskaridiakum bei Kindern. Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie 1912, 11. Bd., S. 155.

der Konzentration 1 : 10000 die Askariden binnen 1 Minute töte. Diese Angabe beruht auf einer irrtümlichen Verwechslung mit Versuchen, in denen der aus dem Öl isolierte Körper $C_{10}H_{16}O_2$ geprüft wurde [siehe die erste Arbeit von Brüning].)

Vor der Lähmung wurde bei den Würmern ein Stadium sehr lebhafter Erregung beobachtet.

Die lähmende Wirkung des Oleum Chenopodii ist, wie wir am isolierten, nervenfreien Askaridenmuskelpräparat feststellen konnten, nicht zentraler Natur: auch der isolierte Muskelstreifen wird durch das Chenopodiumöl unter raschem Absinken des Tonus gelähmt (vgl. Fig. 16).

In Emulsion von Oleum Chenopodii gelegte Regenwürmer werden etwa ebenso stark gelähmt wie Askariden. 1 : 500 lähmt in 5 Minuten, 1 : 1000 in 1/2 bis 3/4 Stunden, 1 : 4000 in etwas über 2 Stunden, 1 : 8000 führt in dieser Zeit nur zu einer Abschwächung der Bewegungen, während 1 : 16000 nicht mehr lähmend, sondern erregend wirkt.

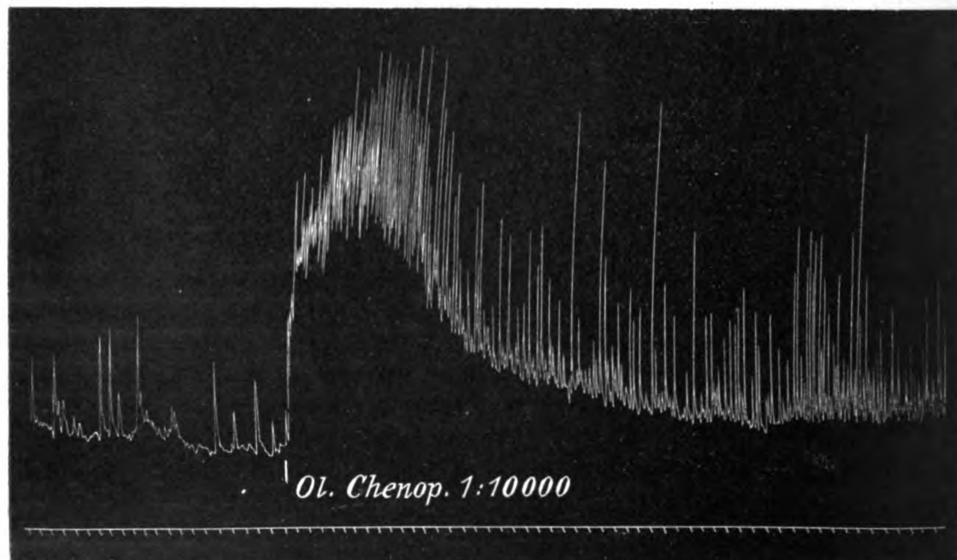


Fig. 17. Wirkung einer Emulsion von Oleum Chenopodii 1:10000 auf den isolierten Regenwurmringmuskel. Zeitmarkierung: Minuten.

An der Regenwurmmuskulatur ließ sich weiter zeigen, daß die der Lähmung vorangehende Erregung ebenfalls peripheren Ursprungs ist. Sie ist bei starken Konzentrationen (1 : 1000 als Emulsion) mindestens so kräftig, wie in konzentrierten Santoninlösungen, aber von nur sehr kurzer Dauer; nach wenigen Minuten ist der Muskel unter Tonusabfall gelähmt.

Bei schwächeren Konzentrationen, von 1:10000 bis 1:50000, welche letztere weder den ganzen Regenwurm, noch die isolierten Muskelstreifen lähmen, wird die Muskulatur stark und für die Dauer von vielen Stunden erregt, so daß Kurven erhalten werden, die den mit Santonin gewonnenen gleichen (Fig. 17).

Demnach beruht die Wirkung des Oleum Chenopodii auf einer Erregung der Wurmmuskeln nach Art des Santonins in schwachen Konzentrationen, der bei starken Konzentrationen eine Lähmung folgt.

Ergebnisse.

Die wurmwidrige Wirkung des Santonins beruht auf einer starken Erregung der Wurmmuskulatur: der Tonus wird gesteigert, und es treten heftige Zuckungen auf. Beide Wirkungen sind reversibel und in ihrer Stärke der Konzentration der Santoninlösung proportional.

Diese Santoninwirkung, die eine sehr spezifische ist, da weder andere Substanzen in gleicher Weise auf die Wurmmuskeln einwirken, noch die Muskeln höherer Tiere (Vertebraten) durch Santonin erregt werden, steht und fällt mit dem Laktoncharakter des Santonins: während die Santoninderivate, soweit sie Laktone sind, alle wurmmuskelerregend wirken, ist das Natriumsalz der Santoninsäure unwirksam. Ebenso schwindet auch die bei anderen Laktonen (Pilokarpin, Cumarin) vorhandene wurmmuskelerregende Wirkung bei der Überführung in die zugehörige Oxysäure.

Auf das isolierte Froschherz wirkt Santonin nach Art der Narkotika reversibel lähmend ein. Auch für diese Wirkung ist der Laktoncharakter maßgebend.

Die krampferregende Wirkung auf Säugetiere wird dagegen nicht von der Laktongruppe verursacht. Sie läßt sich durch verschiedene Eingriffe am Naphthalinkern des Santonins (Hydrieren, Oxydieren, Chlorieren) unabhängig von der Stärke der Wurmwirkung abschwächen.

XI.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Freiburg i. B.

Ursache der Steigerung der Adrenalinwirkung auf den Kaninchenblutdruck durch Hypophysenextrakte.

Von

cand. med. **Helene Börner.**

(Mit 15 Kurven und 1 Figur.)

Die von Kepinow[1]) entdeckte merkwürdige Eigenschaft der Hypophysenextrakte, die Wirkung des Adrenalins erheblich zu steigern, wurde von ihm so gedeutet, daß die Angriffspunkte des Adrenalins durch die Hypophysensubstanzen sensibilisiert werden. Infolge einer Zunahme der Erregbarkeit der sympathisch innervierten Organe durch die in der Hypophyse enthaltenen Substanzen sollen die von Kepinow beschriebenen Phänomene zustande kommen. Das sinnfälligste dieser Phänomene, mit dessen Erklärung allein sich die folgenden Versuche beschäftigen werden, spielt sich am Kreislauf des Kaninchens ab. Der Blutdruck des Kaninchens reagiert auf Einspritzungen von Adrenalin nach einer vorherigen Hypophysenextraktinjektion plötzlich bedeutend stärker als auf die vor jener Injektion gegebenen Adrenalinreize.

Gleiche Steigerung der Adrenalinempfindlichkeit des Warmblüterblutdruckes (Katze) war schon kurz zuvor durch Fröhlich und Loewi[2]) für Kokain und durch Chiari und Fröhlich[3]) für Kalkmangel festgestellt worden; nach der Injektion von Kokain und kalk-

---

1) Kepinow, Über den Synergismus von Hypophysenextrakt und Adrenalin. Archiv für experim. Pathol. und Pharmak. 1912, 67. Bd., S. 247.

2) A. Fröhlich und O. Loewi, Über eine Steigerung der Adrenalinempfindlichkeit durch Kokain. Ibidem 1910, 62. Bd., S. 59.

3) R. Chiari und A. Fröhlich, Erregbarkeitsveränderungen des vegetativen Nervensystems durch Kalkentziehung. Ibidem 1911, 64. Bd., S. 214.

fällender Säure wirkt wieder das Adrenalin stärker und länger blutdrucksteigernd. Die Kepinowsche Angabe analoger Sensibilisierung des sympathischen Systems durch Hypophysenextrakte war im Hinblick auf das physiologische Vorkommen der sensibilisierenden und der potenziert wirksamen Substanz im Körper von besonderem Interesse, denn man wird »an derartige Sensibilisierungen der Angriffspunkte eines inneren Sekretes durch andere zur Erklärung des physiologischen Gleichgewichtes und seiner Störungen zu denken haben« (Kepinow).

Solche aussichtsreichen Perspektiven eröffnen sich aber nur dann, wenn die von Kepinow angenommene Erklärung der Erscheinung richtig ist, d. h. wenn wirklich ein echter potenzierter Synergismus durch Sensibilisierung des betroffenen Organsystems durch ein Hormon gegen das zweite Hormon vorliegt.

Soweit aber die Steigerung der Adrenalinwirksamkeit am Kaninchenblutdruck in Frage kommt, ist noch eine andere Erklärung denkbar, und bevor diese nicht ausgeschlossen ist, scheint uns die Tatsache gegenseitiger sensibilisierender Beeinflussung verschiedener Körperhormone auf unsicherer Grundlage zu stehen.

Zu dieser Erklärungsmöglichkeit führt eine kurze Betrachtung der Abhängigkeit der Adrenalinwirkung vom Kreislaufmechanismus. Die Stärke der Adrenalinblutdruckwirkung ist, wie es am überzeugendsten von Kretschmer[1]) gezeigt wurde, allein von der Adrenalinkonzentration abhängig. Die nach intravenöser Adrenalininjektion im Blute jeweils herrschende Adrenalinkonzentration ist aber abhängig einmal von der eingespritzten Adrenalinmenge und der Injektionsgeschwindigkeit, zweitens aber von der Geschwindigkeit des Blutumlaufes, oder der Höhe des Minutenschlagvolumens des Herzens. Ist das Minutenschlagvolumen groß, so wird das Adrenalin bei der Injektion von viel vorbeiströmendem Blut aufgenommen, die Adrenalinkonzentration im Arterienblut wird also eine geringere sein, als bei langsamem Blutumlauf oder kleinem Minutenschlagvolumen, bei dem das in gleicher Geschwindigkeit injizierte Adrenalin durch eine relativ geringe Menge vorbeiströmenden Blutes aufgenommen wird.

Daß die Beachtung dieses Zusammenhanges von Kreislaufgeschwindigkeit und Adrenalinwirksamkeit praktisch nicht bedeu-

---

1) W. Kretschmer, Dauernde Blutdrucksteigerung durch Adrenalin und über den Wirkungsmechanismus des Adrenalins. Archiv für experim. Pathol. und Pharmak. 1907, 57. Bd., S. 423.

tungslos ist, beobachtete kürzlich Trendelenburg[1]) in Versuchen, bei denen die nach Dauerinfusionen verschieden starker Adrenalinlösungen im arteriellen Blut von Kaninchen auftretende Adrenalinkonzentration gemessen wurde. Die Ergebnisse zeigten, daß bei der Infusion von hohen Adrenalinmengen die Adrenalinkonzentration des Arterienblutes nicht nur absolut, sondern auch relativ eine sehr viel höhere ist, als bei der Infusion schwacher Adrenalinlösungen. Die Ursache liegt darin, daß jene starken Adrenalinlösungen bei Kaninchen zu einer leicht nachweisbaren starken Verlangsamung des Blutumlaufes führen, so daß die aus der Vene in den allgemeinen Kreislauf eintretende Adrenalinmenge in der Zeiteinheit auf eine weit geringere Blutmenge verteilt wird als bei schwachen, den Kreislauf nicht verlangsamenden Infusionen.

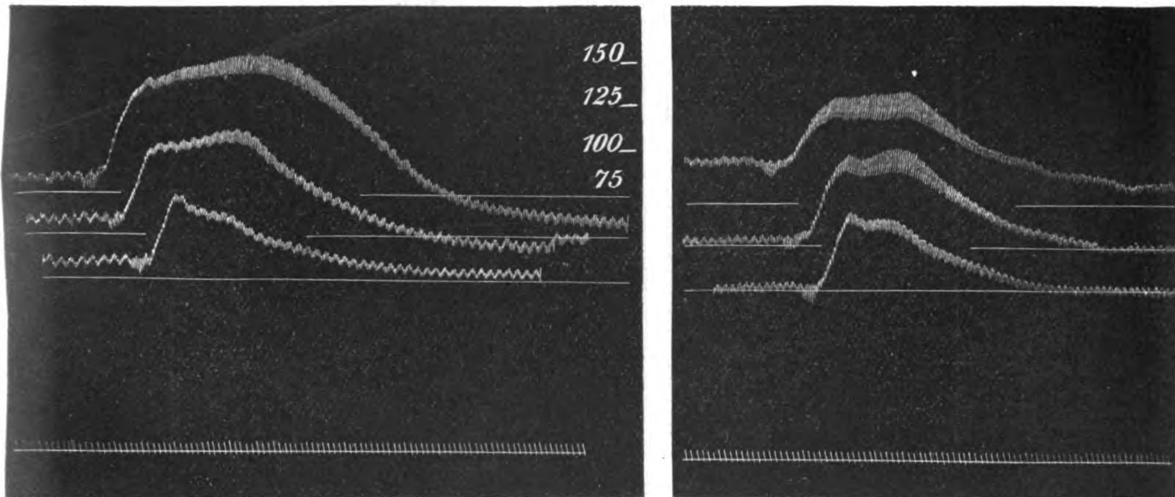
Da es sehr wohl möglich scheint, daß die Hypophysenextrakte außer der blutdrucksteigernden Wirkung auch die kreislaufverlangsamende Wirkung mit der Wirkung stärkerer Adrenalindosen gemein haben, habe ich auf Vorschlag und unter Leitung von Herrn Dr. Trendelenburg experimentell zu entscheiden versucht, ob die Wirksamkeitssteigerung des Adrenalins am Kaninchenblutdruck auf einer Störung des Kreislaufmechanismus beruhen kann.

Eine Entscheidung zwischen den zwei vorliegenden Möglichkeiten: echte Sensibilisierung des Blutdruckes durch Zunahme der Empfindlichkeit der Blutgefäße gegen Adrenalin und Verlangsamung des Kreislaufes durch Hypophysenextrakte, muß sich durch Messungen der nach intravenösen Adrenalininjektionen im Arterienblut auftretenden Adrenalinkonzentrationen einmal vor und weiter nach der Injektion von Hypophysenextrakten bringen lassen. Findet sich vor und nach der Einwirkung des Hypophysenextraktes, daß eine gegebene Adrenalinmenge sich in gleicher Weise auf das Körperblut verteilt, und daß somit die im Blute auftretende Adrenalinkonzentration im Stadium des »sensibilisierten« Blutdruckes keine höheren Werte erreicht als im Normalversuch, so muß die Ursache des Phänomens in einer veränderten Reaktion der durch das Adrenalin gereizten Gewebe liegen. Wenn sich dagegen eine Zunahme der Adrenalinkonzentration des Blutes nach der Hypophysenextrakteinwirkung nachweisen läßt, muß die Mischung des injizierten Adrenalins im Blute infolge von Verlangsamung des Blutumlaufes verändert sein.

1) P. Trendelenburg, Über die Adrenalinkonzentration im Säugetierblut. Archiv für experim. Pathol. und Parmak. 1915, 79. Bd., S. 154.

1. Steigerung der Wirkung des Adrenalins auf den Kaninchenblutdruck durch Hypophysensubstanzen.

Die von Kepinow[1]) beschriebene und inzwischen von Niculescu[2]) und von Airila[3]) bestätigte Zunahme der Adrenalinwirkung auf den Kaninchenblutdruck durch Hypophysensubstanzen gelang in unseren Versuchen regelmäßig. Die Adrenalinblutdrucksteigerung gewinnt an Höhe und besonders an Dauer. Wird die Injektion einige



Kurve 1. Kaninchen, 1,85 kg. Urethannarkose. Membranmanometer. Eichung in mm Hg: rechts auf der ersten Kurve. Die horizontalen Linien bezeichnen für jede Kurve 75 mm Druck. Zeitmarkierung: 1 Sekunde.

1. Adrenalinwirkung vor der Pituglandolinjektion.	2. Adrenalinwirkung nach $^{1}/_{20}$ ccm Pituglandol, 4,10 Uhr.
1. Kurve 3,52 Uhr $^{1}/_{100}$ mg Adrenalin.	1. Kurve 4,13 Uhr } je $^{1}/_{400}$ mg Adrenalin.
2. » 3,58 » $^{1}/_{200}$ » »	2. » 4,16 » } je $^{1}/_{400}$ mg Adrenalin.
3. » 4,04 » $^{1}/_{400}$ » »	3. » 4,28 » } je $^{1}/_{400}$ mg Adrenalin.

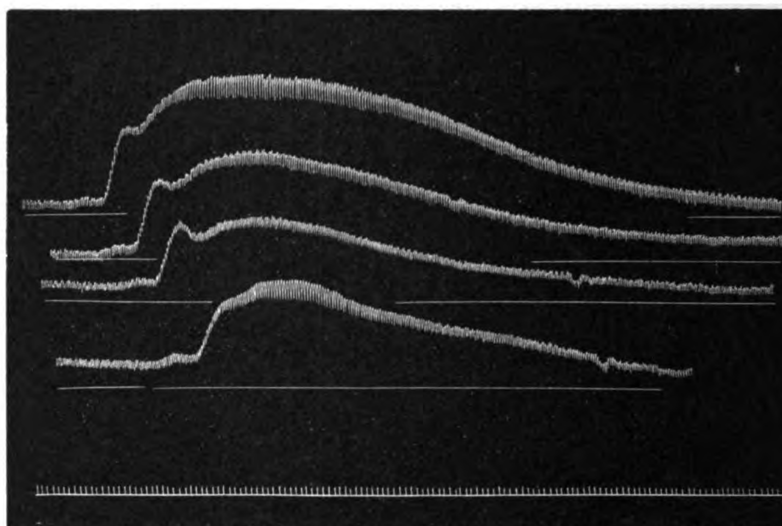
Minuten nach der Hypophysensubstanz — es wurde meist das Pituglandol von Hoffmann-La Roche und Co., einige Male auch mit ganz gleichem Erfolg das Hypophysin der Höchster Farbwerke verwendet — gegeben, so gleicht die Blutdruckkurve vollkommen der

1) Kepinow, a. a. O.

2) P. Niculescu, Über die Beziehungen der physiologischen Wirkungen von Hypophysenextrakt, Adrenin, sowie Mutterkornpräparaten und Imidazolyläthylamin. Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie 1914, 15. Bd., S. 1.

3) Y. Airila, Zur Kenntnis der Pituitrinwirkung. Skandinavisches Archiv für Physiologie 1914, 31. Bd., S. 381.

Kurve, wie sie vor der Hypophysensubstanzinjektion durch beträchtlich höhere Adrenalingaben erzielt wurde. In den meisten Fällen steigt die Wirksamkeit des Adrenalins nach Hypophysensubstanz auf das Zweifache an, in einem Fall wurde fast der dreifache Wert erreicht. Dagegen beobachtete ich nie eine Wirksamkeitssteigerung bis auf das Fünffache, wie sie Niculescu angibt. Doch mag dies an Unterschieden in der Dosierung liegen; ich überschritt die Menge von 1 ccm Pituglandol und 1 mg Hypophysin nicht.



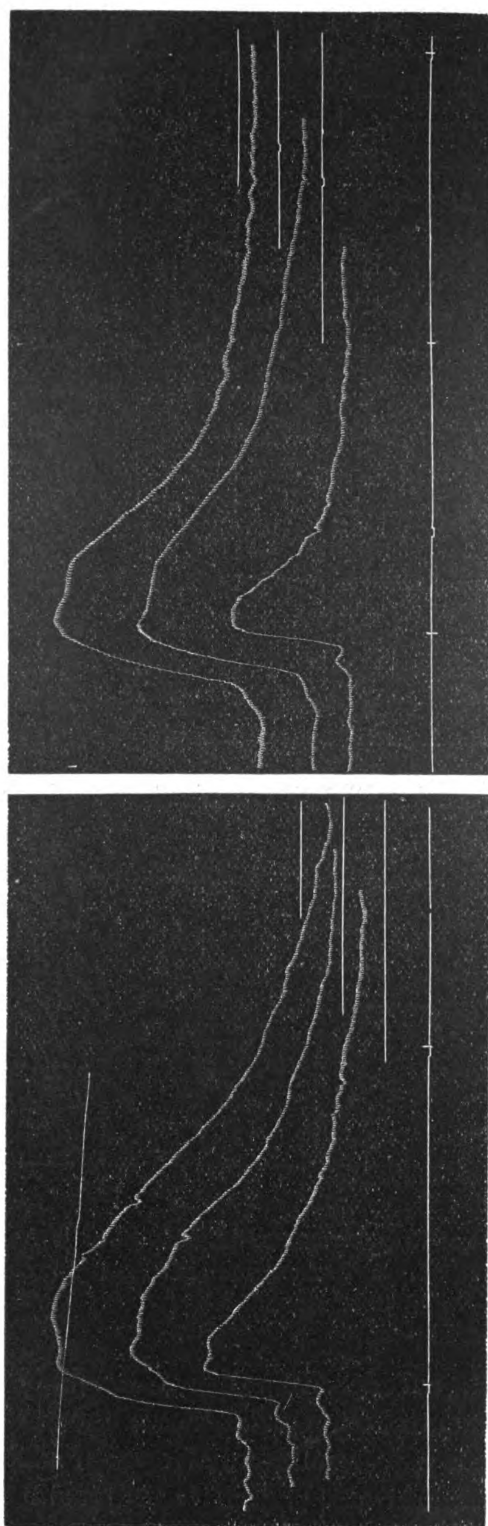
Kurve 2. Kaninchen, 2,2 kg. Urethannarkose. Membranmanometer. Eichung: siehe Kurve 1. Zeitmarkierung: 1 Sekunde. Die horizontalen Linien bezeichnen für jede Kurve 75 mm Hg.

Adrenalinwirkung vor und nach 1 mg Hypophysin.

1. Kurve	4,39	Uhr	$^1/_{50}$	mg	Adrenalin
2. »	4,44	»	$^1/_{100}$	»	»
3. »	4,49	»	$^1/_{200}$	»	»
	5,01	»	1	»	Hypophysin
4. »	5,04	»	$^1/_{200}$	»	Adrenalin.

(Spätere Adrenalininjektionen wirkten etwas schwächer, wie bei 4.)

Es besteht keine direkte Proportionalität zwischen Höhe der eingespritzten Hypophysenextraktmenge und Grad der Wirksamkeitssteigerung des Adrenalins. Zwischen der kleinsten überhaupt noch »sensibilisierenden« Menge von $^1/_{50}$—$^1/_{20}$ ccm Pituglandol und der höchsten in diesen Versuchen verwendeten Dose von 1 ccm fand sich kein wesentlicher Unterschied; in den meisten Fällen wirkte, wie gesagt, die nach dem Hypophysenextrakt eingespritzte Adrenalindose so stark wie die doppelte Adrenalinmenge vor dem Hypophysen-



Kurve 3. Kaninchen, 1,9 kg. Urethannarkose. Quecksilbermanometer (die Linien am Ende der Kurve bezeichnen jeweils 60 mm Hg). Zeitmarkierung: 1 Minute.

1. Adrenalinwirkung vor Hypophysin.

1. Kurve 4,13 Uhr $^1/_{50}$ mg Adrenalin
2. » 4,19 » $^1/_{75}$ » »
3. » 4,31 » $^1/_{100}$ » »

2. Adrenalinwirkung nach $^1/_2$ mg Hypophysin, 4,37 Uhr.

1. Kurve 4,39 Uhr
2. » 4,47 »
3. » 5,10 »

} je $^1/_{100}$ mg Adrenalin.

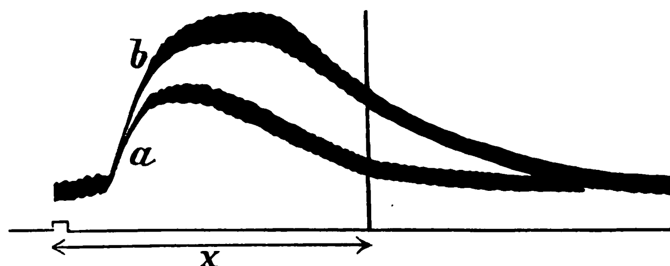
extrakt (vgl. Kurve 1 und Kurve 3; $^1/_{20}$ ccm Pituglandol bzw. $^1/_2$ mg Hypophysin steigert die Wirksamkeit auf das Zweifache), doch war in Ausnahmefällen die Wirksamkeitssteigerung auch nach hohen Hypophysensubstanzmengen (vgl. Kurve 2; 1 mg Hypophysin wirkt kaum wirksamkeitssteigernd) recht gering.

Ebenso starken individuellen Schwankungen wie die Stärke der Adrenalinwirksamkeitssteigerung unterliegt ihre Dauer. Nachdem das Maximum der Steigerung schon sofort oder wenige Minuten nach der Hypophysensubstanzinjektion erreicht war (in der allerersten Zeitspanne ist gelegentlich die Höhe der Adrenalinblutdrucksteigerung nicht oder nur wenig gesteigert, oder sogar schwach herabgesetzt, während die Länge sofort vermehrt ist), schwindet die Erscheinung, langsam an Stärke nachlassend, ganz nach Ablauf von 15 bis 33 Minuten.

Wird nach dem Abklingen der Erscheinung nochmals Hypophysenextrakt gegeben, so ist sie erneut, aber, wie schon Niculescu bemerkte, nur in schwächerem Maße auszulösen.

2. Finden sich Änderungen in der Verteilung injizierten Adrenalins im Körperblut nach Hypophysenextrakteinwirkung?

Wenn das Kepinowsche Phänomen nicht auf einer Sensibilisierung der sympathisch innervierten Gefäßmuskelzellen beruht, sondern dadurch verursacht wird, daß die Adrenalinkonzentration im



Kurve 4. *a* Adrenalinkurve vor Hypophysenextraktinjektion. *b* Adrenalinkurve nach Hypophysenextraktinjektion. *x* Zeitintervall zwischen Adrenalininjektion und Blutentnahme.

Blute zunimmt, muß sich auf der Höhe der Adrenalinblutdrucksteigerung nach Hypophysenextrakten ein höherer absoluter Adrenalingehalt im Blute finden als zuvor im Normalversuch, und außerdem muß nach Hypophysenextrakt das injizierte Adrenalin länger im Blute nachweisbar sein.

Zur Messung des Adrenalingehaltes im arteriellen Blut nach einer intravenösen Injektion wurde die Blutprobe in dem Augenblick entnommen, in dem der durch Adrenalin gesteigerte Blutdruck wieder die normale Blutdruckhöhe nahezu erreichte (vgl. Kurve 4, nach der Zeit x). In diesem Augenblick ist von dem injizierten Adrenalin, wie kürzlich Trendelenburg und Yagi[1]) in Übereinstimmung mit früheren Angaben von Trendelenburg[2]) und von Kahn[3]) zeigten, bestenfalls nur noch eine geringe Spur nachweisbar. Wird nun Hypophysenextrakt gegeben und nochmals Adrenalin injiziert, und nach genau der gleichen Zeit x, wie im ersten Versuch, Blut entnommen, so ist eine Zunahme des Adrenalingehaltes zu erwarten, wenn die Steigerung der Adrenalinwirkung auf einer Konzentrationssteigerung beruht, dagegen keine Zunahme des Adrenalingehaltes, wenn echte Sensibilisierung der Blutgefäße vorliegt.

Zur Mengenbestimmung der x Sekunden nach einer intravenösen Adrenalininjektion im Carotisblut des Kaninchens vorhandenen Adrenalinmenge wurde das Froschpräparat benutzt. Die Methode der Blutprüfung wurde kürzlich von Trendelenburg beschrieben: die Carotis des urethannarkotisierten Tieres wurde mit einer feinen Nadel punktiert, und unter Verwerfung der ersten austretenden Bluttropfen wurde 0,2 ccm Blut in die Pravaz-Spritze, die mit 0,8 ccm einer Zitrat-Ringer-Lösung (2,0 Natr. citric. ad 1000,0 Froschringer) gefüllt war, angesaugt. Das Blut wurde möglichst rasch mit der Zitrat-Ringer-Lösung gemischt, und 0,2 ccm dieser Blutmischung 1:5 wurde ohne Verzug in das mit der gleichen Zitrat-Ringer-Lösung durchströmte Froschpräparat eingespritzt[4]).

Der Verlauf der Versuche gestaltete sich folgendermaßen:

1. Prüfung von normalem Carotisblut 1 : 5. Dieses hatte keine oder nur eine sehr schwache gefäßverengernde Wirkung auf das Froschpräparat.

2. Injektion einer Adrenalindose, meist von $^1/_{25}$ oder $^1/_{50}$ mg.

---

1) P. Trendelenburg, Über die Adrenalinkonzentration im Säugetierblut. Archiv für experim. Pathol. und Pharmak. 1915, 79. Bd., S. 154. Vgl. Fig. 13 und 14.

2) P. Trendelenburg, Bestimmung des Adrenalingehaltes im normalen Blut sowie beim Abklingen der Wirkung einer einmaligen intravenösen Adrenalininjektion mittels physiologischer Meßmethode. Archiv für experim. Pathol. und Pharmak. 1910, 63. Bd., S. 161.

3) R. H. Kahn, Weitere Untersuchungen zur Adrenalinämiefrage. Archiv für die gesamte Physiologie 1912, 144. Bd., S. 396.

4) Über die Einzelheiten vgl. die Arbeit von Trendelenburg, a. a. O.

3. Blutentnahme x Sekunden nach Beendigung der Adrenalininjektion. Im Augenblick dieser Blutentnahme war die Adrenalinblutdrucksteigerung nahezu wieder zum Normalwert zurückgekehrt. Die Blutprobe 1 : 5 wirkte infolgedessen stets etwas stärker als Normalblut.

4. Intravenöse Pituglandoleinspritzung.

5. Erneute Adrenalininjektion, gleiche Menge und genau gleiche Injektionsdauer.

6. Neue Blutprobe 1 : 5, wieder genau x Sekunden nach dem Ende der Adrenalineinspritzung.

Diese Adrenalininjektionen und Blutentnahmen mit dem Abstand von x Sekunden wurden dann eventuell wiederholt.

Die Höhe der injizierten Adrenalindose richtete sich nach der Empfindlichkeit des zur Verfügung stehenden Froschpräparates.

Wie die Versuche zeigen werden, fand sich bei der Prüfung am Frosch regelmäßig eine stärkere gefäßverengernde Wirkung bei den nach der Hypophysenextraktinjektion gewonnenen Blutproben. Dieser Unterschied konnte nun dadurch verursacht sein, daß die nach der Hypophysenextrakteinspritzung im Blut noch kreisenden Hypophysensubstanzen bei der Injektion der Blutprobe in das Froschpräparat die Blutgefäße des Frosches sensibilisierten, sodaß die Froschgefäße nur infolge der Sensibilisierung durch die Hypophysensubstanzen der Blutprobe zu stärkerer Gefäßverengerung erregt wurden.

Um diesen Einwand auszuschließen, wurde in Versuch 1 und 4 zu der vor der Hypophysenextrakteinspritzung gewonnenen Blutprobe in der Spritze Hypophysenextrakt zugemischt; die Menge des Hypophysenextraktes betrug $^1/_{100}$ der später intravenös injizierten Dose, so daß in der Spritze enthalten war: 0,2 ccm Blut + 0,8 ccm Zitrat-Ringer, in der zuvor 0,005—0,01 ccm Pituglandol gemischt war. Diese Pituglandolmenge ist größer, als sie bestenfalls in 0,2 ccm Blut nach intravenöser Einspritzung der genannten Dosen enthalten sein kann. Für den Ausfall der Versuche war es gleichgültig, ob dieser Pituglandolzusatz vorgenommen wurde oder nicht.

In Kürze seien hier orientierende Versuche mitgeteilt, die als Fortsetzung früherer nicht veröffentlichter Experimente, die Trendelenburg gemeinsam mit Yagi anstellte, unternommen wurden. Es schien sehr wünschenswert, für die Adrenalinmessungen im Blut eine möglichst hohe Empfindlichkeit der Froschpräparate zu erzielen. Da nach Fröhlich und Loewi[1]) das Blutgefäßsystem der Katze schon durch wenige Milligramm

1) A. Fröhlich und O. Loewi, Über eine Steigerung der Adrenalinempfindlichkeit durch Kokain. Archiv für experim. Pathol. und Pharmak. 1910, 62. Bd., S. 159.

Kokain gegen Adrenalin hochgradig sensibilisiert werden kann, lag die Vermutung nahe, daß sich auch am Froschgefäßsystem die der maximalen Erregbarkeit durch Adrenalin in den meisten Fällen dauernd entgegenstehenden Hemmungen mit Kokain fortschaffen ließen. Die Ergebnisse der Versuche, durch Kokainzusatz zu der durchströmenden Zitrat-Ringer-Lösung die Empfindlichkeit des Froschpräparates zu steigern, waren folgende. Hohe Kokainkonzentrationen, z. B. 1 : 1000, hatten eine ausgesprochen abschwächende Wirkung auf die Reaktion gegen Adrenalin. Nach kurzer Zeit wurde das Präparat viel unempfindlicher, um bei Umstellen auf reine Zitrat-Ringer-Lösung die alte Empfindlichkeit rasch wieder zu erreichen[1]).

Bei Verringerung der Kokainkonzentration auf 1 : 10 000—1 : 100 000 (schwächere Konzentrationen wurden nicht untersucht) stieg zwar die Empfindlichkeit der Froschpräparate in der Regel an, aber unseres Erachtens nicht stärker, als man es an normalen Präparaten auch beobachtet, und die Erregbarkeitssteigerung war nicht reversibel. Somit decken sich unsere Versuchsergebnisse nicht mit den inzwischen erschienenen Angaben von Fischel[2]), der, allerdings mit etwas anderer Anordnung — die Adrenalinlösung durchströmte den Frosch dauernd, es wurde von ihr auf eine Adrenalin-Kokain-Ringer-Lösung umgeschaltet — eine erhebliche, reversible Sensibilisierung des Präparates beobachtete.

Die Ergebnisse der Adrenalinbestimmungen im Carotisblut der Kaninchen waren eindeutig. In allen Versuchen wurde der Blutdruck des Kaninchens und gleichzeitig auf der gleichen Trommel die Tropfenkurve des Froschpräparates geschrieben. Die aus der Froschvene fließende Tropfenzahl war vor jeder Injektion gleich groß. Die Zeitmarkierung gibt Intervalle von 10 Sekunden an.

Versuch 1 (Kurve 5).

a) 3,44 Uhr: Injektion von Normalblut 1 : 5; ganz schwache gefäßverengernde Wirkung (auf der Kurve rechts wiedergegeben).

b) 4,22 Uhr: Injektion von $^1/_{50}$ mg Adrenalin in die Ohrvene. Dauer 20 Sekunden. 70 Sekunden nach Ende der Injektion neue Blutprobe 1 : 5 aus der Carotis, sobald der Blutdruck fast den Normalwert wieder erreicht hat. Die Tropfenzahl sinkt stärker ab als nach a.

c) 4,29 Uhr: $^1/_2$ ccm Pituglandol intravenös.

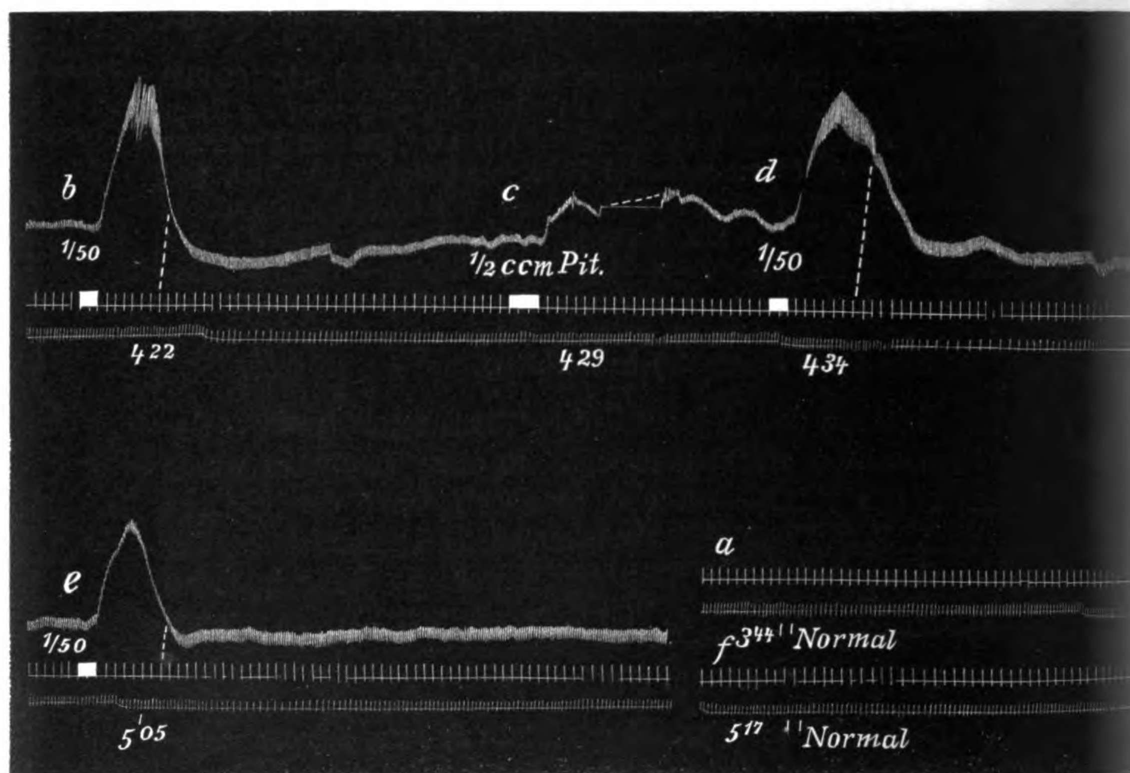
---

1) A. Laewen (Quantitative Untersuchungen über die Gefäßwirkung von Suprarenin. Archiv für experim. Pathol. und Pharmak. 1904, 51. Bd., S. 415) fand am Froschpräparat ebenfalls eine Abschwächung der Adrenalinwirkung, wenn das Präparat eine Zeitlang mit Kokain durchströmt worden war.

2) R. Fischel, Über die durch Kokain bedingte Empfindlichkeitssteigerung des Gefäßsystems gegenüber Adrenalin. Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin 1915, 4. Bd., S. 362.

d) 4,34 Uhr: neue Adrenalineinspritzung: die Blutdruckkurve ist stark verlängert. Nach 70 Sekunden, im Anfang des Absinkens der Druckkurve, wird Blut 1 : 5 entnommen; die gefäßverengernde Wirkung dieser Blutprobe ist deutlich vermehrt gegenüber b.

e) 5,05 Uhr: nochmals $^1/_{50}$ mg Adrenalin und neue Blutprobe 70 Sekunden nach dem Ende der Injektion; die Blutdrucksteigerung ist nicht mehr stärker, als nach der ersten Adrenalindose vor dem



Kurve 5 (zu Versuch 1). Kaninchen, 2,1 kg. Urethannarkose. Membranmanometer. Obere Kurve: Blutdruck. Mittlere Kurve: Zeit in 10 Sekunden. Untere Kurve: Tropfen des Froschpräparates.

Pituglandol und die gefäßverengernde Wirkung ist im Vergleich mit der letzten Tropfenkurve geringer.

f) 5,17 Uhr: Normalblut 1 : 5; die gefäßverengernde Wirkung ist nicht von der des Normalblutes am Anfang des Versuches verschieden.

Ergebnis: $^1/_2$ ccm Pituglandol verstärkt vorübergehend die Wirkung von $^1/_{50}$ mg Adrenalin. Während der Dauer der verstärkten Adrenalinwirkung läßt sich im Carotisblut eine Vermehrung der Adrenalinkonzentration nach einer Adrenalininjektion von $^1/_{50}$ mg nachweisen.

Versuch 2 (Kurve 6).

Normales Carotisblut 1 : 5 hatte vor und nach dem Versuch gar keine Wirkung auf das Froschpräparat; diese Tropfenkurven sind nicht reproduziert.

a) 4,16 Uhr: $^{1}/_{50}$ Adrenalin in die Ohrvene, innerhalb 20 Sekunden. 50 Sekunden nach Ende der Injektion, im absteigenden Teil der Blutdruckwelle, wird wieder Blut 1:5 entnommen: deutliche Gefäßverengerung am Frosch.

b) 4,36 Uhr: $^{1}/_{2}$ ccm Pituglandol intravenös.

c) 4,40 Uhr: $^{1}/_{50}$ mg Adrenalin wirkt bedeutend länger blutdrucksteigernd, und 50 Sekunden nach Ende der Injektion entnommenes Blut wirkt viel stärker gefäßverengernd als nach b.

d) 4,50 Uhr: $^{1}/_{50}$ mg Adrenalin wirkt schwächer als bei c; die Adrenalinmenge im Blut (50 Sekunden nach Ende der Injektion) ist gegen c abgesunken.

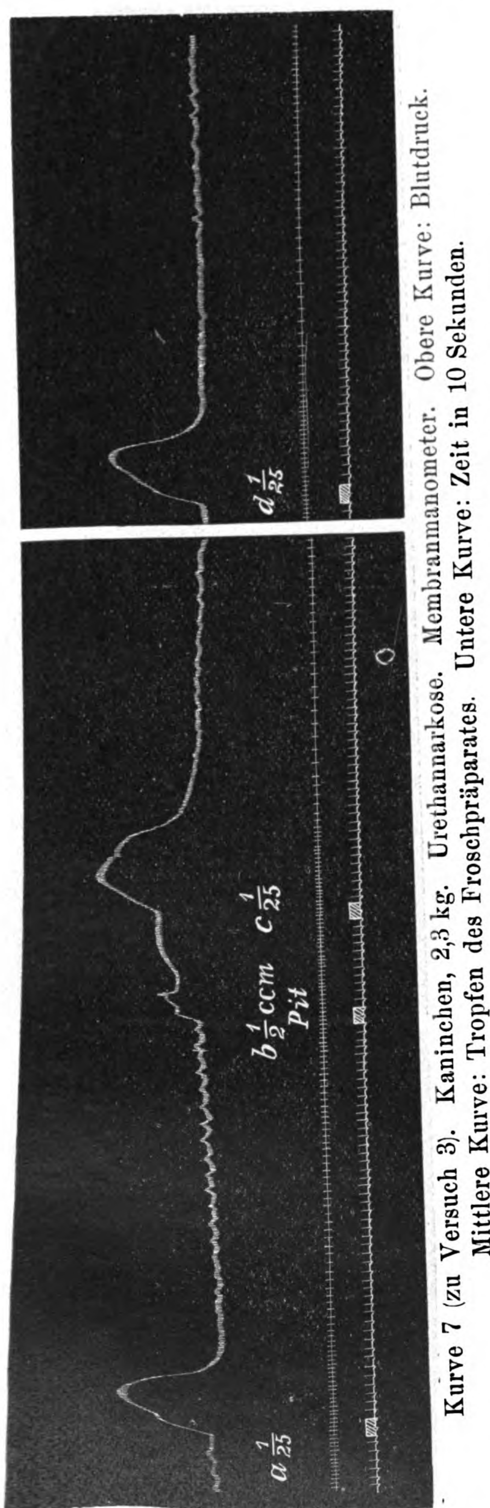
(Zwischen a und b wurde nochmals Adrenalin gegeben und auf der Höhe der Blutdrucksteigerung Blut geprüft; diese Kurve mit starker Gefäßverengerung ist hier fortgelassen, da die beabsichtigte Wiederholung des Versuches wegen der kurzen Dauer der Wirksamkeitssteigerung der Adrenalinkurve durch Pituglandol nicht ausgeführt werden konnte.)

Ergebnis: Wiederum ist im Stadium der erhöhten Adrenalinempfindlichkeit des Blutdruckes durch Pituglandol die Adrenalinkonzentration im Blut nach einer Injektion von $^{1}/_{50}$ mg Adrenalin vermehrt.



Kurve 6 (zu Versuch 2). Kaninchen, 2,9 kg. Urethannarkose. Membranmanometer. Obere Kurve: Blutdruck. Mittlere Kurve: Tropfen des Froschpräparates. Untere Kurve: Zeit in 10 Sekunden.

Versuch 3 (Kurve 7).



Kurve 7 (zu Versuch 3). Kaninchen, 2,3 kg. Urethannarkose. Membranmanometer. Obere Kurve: Blutdruck. Mittlere Kurve: Tropfen des Froschpräparates. Untere Kurve: Zeit in 10 Sekunden.

Die ganz schwache gefäßverengernde Wirkung des Normalblutes ist nicht wiedergegeben.

a) 3,49 Uhr: Adrenalin $^{1}/_{25}$ mg in die Ohrvene, innerhalb 20 Sekunden. 50 Sekunden nach Ende der Injektion Blutentnahme: deutliche Gefäßverengerung.

b) 3,59 Uhr: $^{1}/_{2}$ ccm Pituglandol.

c) 4,01 Uhr: Wiederholung der Adrenalininjektion und Blutentnahme, 50 Sekunden später: Adrenalinkurve verstärkt und Adrenalingehalt deutlich vermehrt.

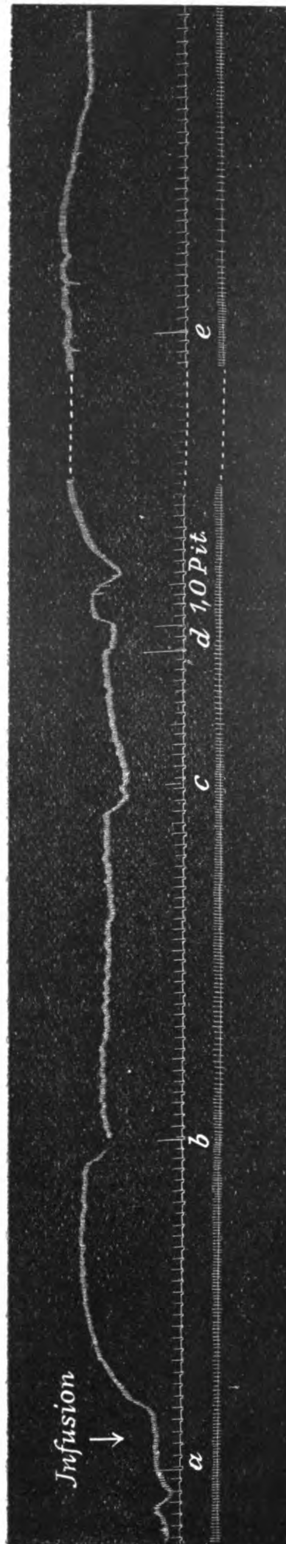
d) 4,38 Uhr: Adrenalinblutdruckkurve ist noch verstärkt und Adrenalingehalt gegen a noch deutlich vermehrt.

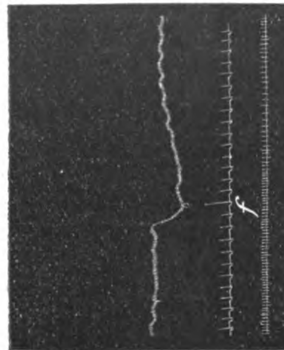
Zwischen c und d fand eine weitere Adrenalininjektion mit gleichem Ergebnis statt. Der Versuch wurde nach d abgebrochen, die Rückkehr von der abnorm lang dauernden Pituglandolwirkung nicht verfolgt.

Ergebnis: Nach $^{1}/_{2}$ ccm Pituglandol wirkt das nach intravenösen Adrenalininjektionen entnommene Blut stärker gefäßverengernd als vor Pituglandol.

Versuch 4 (Kurve 8).

Bei dem letzten Versuch wurde die Anordnung abgeändert. Das Adrenalin wurde durch eine Ohrvene dauernd mit gleichmäßiger Geschwindigkeit infundiert, und es wurde untersucht, ob die





Kurve 8 (zu Versuch 4). Kaninchen, 2,3 kg. Urethannarkose. Membranmanometer. Obere Kurve: Blutdruck. Mittlere Kurve: Zeit in 10 Sekunden. Untere Kurve: Tropfen des Froschpräparates.

während der Infusion im Carotisblut herrschende Adrenalinkonzentration durch eine eingeschobene Pituglandolinjektion in die zweite Ohrvene gesteigert wird.

a) 4,30 Uhr: Normalblut 1 : 5; geringe gefäßverengernde Wirkung.

Sofort nach der Blutentnahme wird die Infusion angestellt: Adrenalinlösung 1 : 100 000, 1,2 ccm pro Minute = 0,005 mg pro Minute und Kilo. Der Blutdruck wird gesteigert.

b) 4,35 Uhr und c) 4,40 Uhr: Blutentnahmen während der Infusion, der Adrenalingehalt ist in beiden Fällen etwa gleich stark vermehrt gegenüber a.

d) 4,42 Uhr: 1 ccm Pituglandol; der Blutdruck steigt auf ein höheres Niveau.

e) 4,45 Uhr: Jetzt wirkt das Blut viel stärker gefäßverengernd als vor der Pituglandolinjektion. (Zwischen d und e wurde die Trommel des Kymographion gewechselt.)

f) 4,57 Uhr: Der Blutdruck ist wieder auf die Höhe vor der Pituglandolinjektion abgesunken, gleichzeitig ist die Adrenalinkonzentration wieder auf den bei b—c erhaltenen Wert heruntergegangen.

Ergebnis: Die während einer Adrenalindauerinfusion im Carotisblut des Kaninchens bestehende Adrenalinkonzentration wird durch Pituglandol vorübergehend stark gesteigert. Der Blutdruck verhält sich dabei gleichsinnig.

In der Tabelle S. 233 sind die Ergebnisse der 4 Versuche zahlenmäßig wiedergegeben. Der nach jeder Blutinjektion auftretende maximale Tropfenabstand wurde auf den Kurven in Sekundenbruchteilen genau gemessen, und die erhaltenen Werte wurden zu dem Abstand der Tropfen bei Beginn der Versuche derart in Beziehung gesetzt, daß die Anfangstropfendistanz = 100 gesetzt wurde. Da der Tropfenabstand während des Versuches nicht ganz die gleichen Minima einhielt, wurde der durchschnittliche Tropfenabstand unmittelbar vor jeder Blutinjektion erneut gemessen. Es fanden sich als maximale Differenzen — 9 und + 13 % des Ausgangswertes.

Aus den mitgeteilten Versuchen folgt unseres Erachtens mit Sicherheit, daß die Steigerung der Wirksamkeit des Adrenalins am Blutdruck durch Hypophysenextrakt nicht durch eine Zunahme der Empfindlichkeit der für die Adrenalinblutdrucksteigerung verantwortlichen Elemente bewirkt wird, daß vielmehr die Konzentration des in den Blutkreislauf hineingegebenen Adrenalins eine Zunahme erfährt. Diese Konzentrationszunahme, die nach den oben mitgeteilten quantitativen Bestimmungen der Stärke der »Sensibilisierung« des

Blutdrucks etwa den doppelten Wert erreichen muß, konnte in allen Experimenten nachgewiesen werden.

Werte für die normalen Tropfenabstände vor den Blutinjektionen in das Präparat und für die nach den Injektionen aufgetretenen Maxima der Tropfenabstände.

(Ausgangstropfenabstand bei jedem Versuch = 100.)

Versuch	1. Normalblut	2. Blut nach Adrenalininjektion			3. Normalblut
		a) vor Pituglandol	b) nach Pituglandol: erste Blutprobe	b) nach Pituglandol: zweite Blutprobe	
1	100 → 131	95 → 219	92 → 329	99 → 218	106 → 143
2	—	100 → 190	107 → 327	110 → 309	—
3	—	100 → 245	99 → 362	113 → 351	—
4	100 → 163	91 → 249, 99 → 222	98 → 395	97 → 244	—

3. Wirkung der Hypophysensubstanzen auf die Umlaufszeit des Blutes.

Schon die Betrachtung der Änderungen am Blutdruck, die Hypophysensubstanzen bewirken, weist auf die Möglichkeit einer Verlangsamung der Blutumlaufszeit hin. Nach der intravenösen Injektion von Hypophysenextrakten oder von Hypophysin folgt bei Kaninchen — da die Wirkung auf den Blutdruck anderer Säugetiere, speziell der Katze, sich mit der Wirkung bei Kaninchen nicht deckt, beschränken wir uns im folgenden auf die Kaninchenversuche — nach Fühner[1]), und Pankow[2]) zunächst eine wenige Sekunden lang andauernde geringe Blutdrucksteigerung und darauf eine längere starke Blutdrucksenkung, während der die Herzpulse zunächst ganz schwinden, um dann unter Erholung des Blutdrucks in großen vaguspulsartigen Schlägen wiederzukehren. Die Pulsverlangsamung bleibt meist während der folgenden Blutdrucksteigerung, deren Höhe und Dauer sehr wechseln, bestehen (vgl. die ersten drei Figuren in der zweiten Arbeit

1) H. Fühner, Über die isolierten wirksamen Bestandteile der Hypophyse. Deutsche medizin. Wochenschrift 1913, Nr. 11. — Pharmakologische Untersuchungen über die wirksamen Bestandteile der Hypophyse. Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin 1913, 1. Bd., S. 397.

2) O. Pankow, Über Wirkungen des »Pituitrin« (Parke, Davis und Co.) auf Kreislauf und Atmung. Archiv für die gesamte Physiologie 1912, 147. Bd., S. 89.

Führers). Gleiche Blutdruckkurven erhielten auch Klotz[1]) und Niculescu[2]).

Pankow sah die Blutdrucksenkung auch nach Vagotomie und nach Atropininjektion. Er macht für ihr Zustandekommen eine direkte Herzschädigung verantwortlich.

Da die Blutdrucksenkung nur von kurzer Dauer ist und bald nach ihr eine Steigerung des Druckes erfolgt, muß die Herzschädigung ebenfalls von nur kurzer Dauer sein, wenn nicht eine starke Verengerung der Blutgefäße eintritt, so daß trotz fortbestehender Herzschädigung der Blutdruck durch Gefäßwirkung in die Höhe steigt. Das Verhalten der Blutgefäße des Kaninchens nach intravenöser Hypophysenextraktinjektion ist meines Wissens onkometrisch nicht gemessen, daß sie aber zu starker Verengerung gebracht werden, dafür sprechen neben den Ergebnissen an anderen Säugetieren die Resultate Rischbieters[3]). Bei der Durchströmung isolierter Blutgefäße des Kaninchens (Ohrpräparat) führt Hypophysin (1 : 10000 bis 1 : 150000) zu kräftiger Gefäßverengerung.

Während hiernach das Verhalten des Blutdruckes eine durch Herzschädigung bewirkte Kreislaufverlangsamung möglich erscheinen läßt, sprechen die Versuche am isolierten Kaninchenherz eher gegen wesentliche Herzschädigung.

Hedbom[4]) nimmt auf Grund von zwei Versuchen, bei denen das am Langendorffschen Apparat schlagende Kaninchenherz der Wirkung von Hypophysenextrakt ausgesetzt wurde, sogar eine tonisierende Wirkung an, mit der eine Abnahme der Pulsfrequenz verbunden sei.

Einis[5]) erhielt zwar unmittelbar nach der Injektion von Pituitrin in die zum Herzen führende Speiseflüssigkeit eine sehr erhebliche Verkleinerung der Kontraktionshöhe mit Herabsetzung der Frequenz. Er faßt diese aber nicht als echte Hypophysenwirkung auf, sondern nimmt auf Grund von Kontrollversuchen an, daß das dem Pituitrin zu 0,5 % beigemischte Chloreton die lähmende Wirkung verursacht.

1) R. Klotz, Experimentelle Studien über die blutdrucksteigernde Wirkung des Pituitrins (Hypophysenextrakt). Archiv für experim. Pathol. und Pharmak. 1911, 65. Bd., S. 348.

2) P. Niculescu, a. a. O.

3) W. Rischbieter, Das isolierte Kaninchenohr als überlebendes Gefäßpräparat (nach Krawkow-Bissemski), zur Prüfung von Gefäßmitteln, speziell Adrenalin und Hypophysin. Zeitschrift für die gesamte experiment. Medizin 1913, 1. Bd., S. 355.

4) K. Hedbom, Über die Einwirkung verschiedener Stoffe auf das isolierte Säugetierherz. Skandinav. Archiv für Physiologie 1898, 8. Bd., S. 147.

5) W. Einis, Über die Wirkung des Pituitrins und β-Imidazolyläthylamins (Histamins) auf die Herzaktion. Dissert. Freiburg i. B. 1913.

Gegen diese Deutung spricht jedoch die bei Pankow mitgeteilte Tatsache, daß die im Pituitrin enthaltene Chloretonmenge[1]) im Blutdruckversuch ohne jede Herz- oder Gefäßwirkung ist.

Nach der (auf Chloreton bezogenen) Herzlähmung folgt nach Einis eine fördernde Nachwirkung: die Frequenz wird gesteigert, und die Kontraktionshöhen nehmen zu.

Daß aber tatsächlich durch Hypophysenextrakte, trotz der widerspruchsvollen Versuche am isolierten Herzen, eine sehr ausgesprochene und langandauernde Verlangsamung des Blutumlaufs bei Kaninchen herbeigeführt wird, ergibt sich einwandfrei aus den Messungen von Tigerstedt und Airila[2]). Diese Autoren verfolgten die vom Herzen geförderte Blutmenge durch fortlaufende Bestimmungen der Füllungszeit einer in die Aorta ascendens des Kaninchens eingebundenen Stromuhr und beobachteten nach intravenöser Pituitrininjektion ein regelmäßiges starkes Absinken des Minutenschlagvolumens.

Ich stelle die Ergebnisse der mitgeteilten Versuche[3]) in folgender gedrängter Übersicht zusammen; die aus den Kurven entnommenen absoluten Werte des Minutenschlagvolumens pro Kilo Tier wurden von mir auf Prozentwerte des anfänglich beobachteten Minutenschlagvolumens umgerechnet.

Wirkung des Pituitrins auf das Minutenschlagvolumen pro Kilo Kaninchen, berechnet nach Tigerstedt und Airila.

Nr.	Gewicht des Tieres	Pituitrinmenge intravenös	Anfängliches Minutenschlagvolumen	Sinken des Minutenschlagvolumens auf x Prozente des anfänglichen Minutenschlagvolumens — Minuten nach der Injektion: 0	1	2	3	4	5	6	7	8
1.	1,8 kg	1,15 ccm	56 ccm			48		55		59 %		
2.	1,9 »	1/6 »	72 »			41		51		55 %		
3.	2,2 »	1/6 »	56 »		55		48		52 %			
4.	2,2 »	1/8 »	50 »		74	68		64		62 %		
5.	1,8 »	1/12 »	45 »		90	84		84 %				
6.	2,3 »	1/12 »	58 »		52		67	69	78	78	81 %	

1) Große Chloretonmengen führen dagegen nach E. Impens (Le Chlorétone; Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie 1901, 8. Bd., S. 77) beim Kaninchen zu starker Blutdrucksenkung.

2) C. Tigerstedt und Y. Airila, Über die Einwirkung des Pituitrins auf die durch die Aorta strömende Blutmenge. Skandinav. Archiv für Physiologie 1913, 30. Bd., S. 302.

3) Es wurde von mir nur die erste Injektion in jeder Versuchsreihe berücksichtigt. Die in der Regel schwächer wirkenden Reinjektionen sind fortgelassen.

In den ersten drei Versuchen, bei denen die injizierte Pituitrinmenge nur einmal groß (1,15 ccm), zweimal dagegen recht klein (0,166 ccm) war, wurde die vom Herzen geförderte Blutmenge auf etwas über die Hälfte herabgesetzt. In den drei letzten Versuchen war bei noch kleinerer Pituitrinmenge (0,125 und 0,093 ccm) die Abnahme der Minutenschlagvolumina zwar kleiner, aber immer noch sehr ausgesprochen.

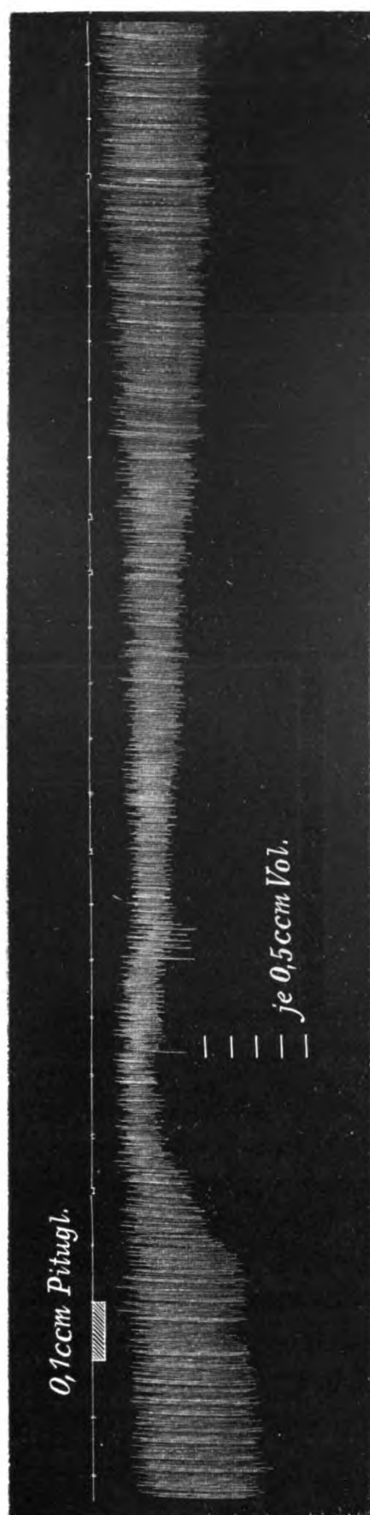
Das Minimum der Verlangsamung betrug in Versuch 1 $= \frac{1}{2^1/_2}$ (von 56 auf 22 ccm), in Versuch 2 = fast $\frac{1}{3}$ (von 72 auf 27 ccm) und in Versuch 3 $= \frac{1}{2}$ (von 56 auf 27 ccm). Hieraus ergibt sich, daß in diesen drei Versuchen während der maximalen Kreislaufverlangsamung eingespritztes Adrenalin in 2, $2^1/_2$ und 3facher Konzentration in die peripheren Blutgefäße eingetreten wäre und daß damit die Wirksamkeit im Maximum zwei bis dreimal so stark gewesen wäre, als vor der Pituitrineinwirkung. Genau die gleichen Werte, wie sie sich aus den Daten von Tigerstedt-Airila rechnerisch ergeben, fanden wir bei der quantitativen Messung der Empfindlichkeitszunahme des Kaninchenblutdrucks gegen Adrenalin durch Hypophysenextrakte (siehe oben).

Da Hedbom und Einis, wie erwähnt, bei der Einwirkung von Hypophysenextrakten auf das isolierte Kaninchenherz eine fördernde Wirkung sahen, schien es wünschenswert, die von Tigerstedt und Airila beobachtete Herzlähmung nachzuprüfen. Zu diesem Zweck wurde das Volumen der Herzventrikel von Kaninchen in situ registriert. Das Herzplethysmometer bestand in einer Glashalbkugel, über die eine zentral mit glühendem Drahtstift ausgelochte Gummimembran gespannt war; der Durchmesser der Membranöffnung wurde so gewählt, daß das in die Glashalbkugel eingebrachte Herz sich mit der Atrioventrikulargrenze dicht anlegte. Von der Glashalbkugel wurden die Schwankungen des Herzvolumens in eine schlaff gespannte Mareysche Kapsel oder (meist) unter einen auf Wasser schwimmenden, aus Deckgläschen zusammengekitteten Glaskasten geleitet.

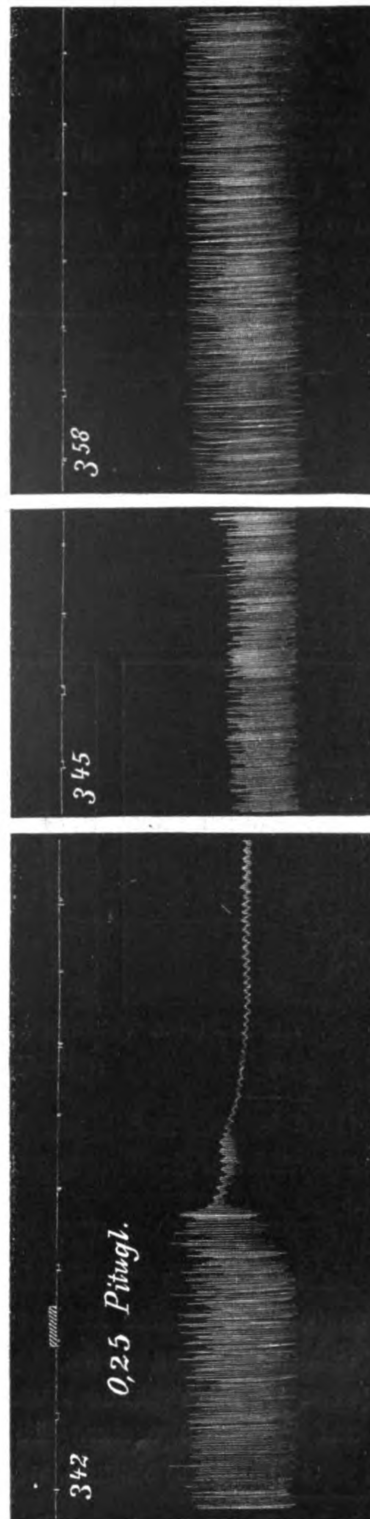
In allen Fällen bewirkte intravenös injiziertes Pituglandol eine sehr starke Lähmung der Herztätigkeit. Als Beispiele seien folgende Versuche wiedergegeben.

Versuch 5 (Kurve 9).

0,1 ccm Pituglandol verringert innerhalb 1 Minute das Ventrikelschlagvolumen auf etwa $^1/_4$, die Pulsfrequenz sinkt dabei von 264 auf



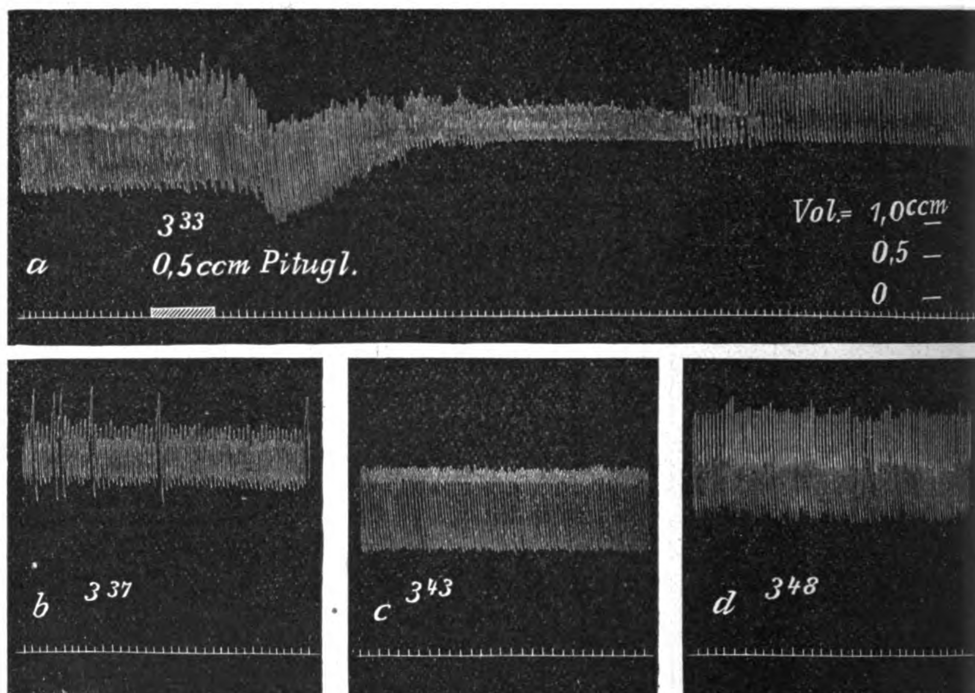
Kurve 9 (zu Versuch 5). Kaninchen, 1,2 kg. Herzplethysmogramm. Zeitmarkierung: 10 Sekunden. Systole: ↓. Diastole: ↑.



Kurve 10 (zu Versuch 6). Kaninchen, 1,2 kg. Herzplethysmogramm. Zeitmarkierung: 10 Sekunden.

228 ab, so daß das Minutenschlagvolumen nur etwa 1/5 des Normalwertes beträgt. In den folgenden 5 Minuten steigt die Pulsfrequenz wieder auf die alte Höhe, das Schlagvolumen nimmt bis zu 3/4 des Anfangswertes zu[1]).

Ergebnis: 0,1 ccm Pituglandol führt zu einer 5 Minuten lang anhaltenden starken Abnahme des Minutenschlagvolumens, infolge einer Abnahme der systolischen Herzkontraktionen.



Kurve 11 (zu Versuch 7). Kaninchen. Herzplethysmogramm.
Zeitmarkierung: 1 Sekunde.

(Das langsame Steigen der die systolischen Maxima verbindenden Linie beruht auf Erwärmung der in der Glashalbkugel eingeschlossenen Luft.)

Versuch 6 (Kurve 10).

Nach 0,25 ccm Pituglandol sinkt das Schlagvolumen auf fast Null ab, es folgt langsame Erholung, so daß 3 Minuten nach der Injektion das Schlagvolumen etwa 1/2 des Anfangswertes beträgt. Da die Frequenz kaum verändert wurde, ist zu dieser Zeit die Blutumlaufszeit auf 1/2 herabgesetzt. 13 Minuten nach der Pituglandolinjektion wird das Anfangsvolumen wieder erreicht.

1) Die Zahlenangaben sollen nur Annäherungswerte geben!

Ergebnis: 0,25 ccm Pituglandol verringert das Minutenschlagvolumen auf etwa $^1/_2$, nach 13 Minuten ist völlige Erholung eingetreten.

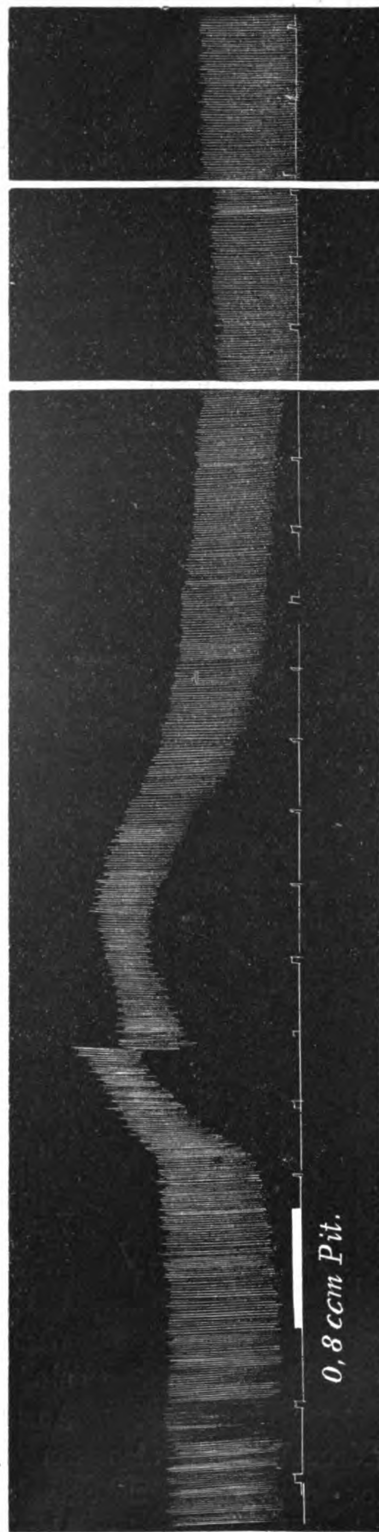
Versuch 7 (Kurve 11).

0,5 ccm Pituglandol vermindert sofort Pulsvolumen und Frequenz sehr stark (*a*). 4 Minuten nach der Injektion (*b*) ist die Frequenz wieder normal, aber das Schlagvolumen beträgt nur etwa $^1/_2$ des Anfangswertes. 10 Minuten nach der Injektion (*c*) ist bei geringer Pulsverlangsamung — statt 222 nur 192 — das Schlagvolumen auf $^3/_4$, nach weiteren 5 Minuten (*d*) bei fortbestehender geringer Pulsverlangsamung auf den Normalwert wieder angestiegen.

Ergebnis: 0,5 ccm Pituglandol bewirkt eine hochgradige Verringerung des Minutenschlagvolumens, das nach 4 Minuten $^1/_2$, nach 10 Minuten $^3/_4$ des Anfangswertes und nach 15 Minuten wieder den vollen Ausgangswert erreicht.

Versuch 8 (Kurve 12).

Nach 0,8 ccm Pituglandol zeigt das Herz starke vorübergehende diastolische Erschlaffung und Volumenabnahme bei gleichzeitiger Pulsverlangsamung von 234 auf 204. 8 Minuten nach der Injektion (*b*) beträgt das Schlagvolumen etwa $^3/_4$ bei einer Frequenz von 216, so daß die in der Minute geförderte Blut-



Kurve 12 (zu Versuch 8). Kaninchen, 1,8 kg. Herzplethysmogramm. Zeitmarkierung: 10 Sekunden. Das Absinken der Kurve 25 Sekunden nach der Pituglandolinjektion ist durch Austreten einer Luftblase aus dem Glaskasten verursacht.

menge nur etwa $^2/_3$ des Normalwertes beträgt. 18 Minuten nach der Injektion (*c*) ist das Volumen nur noch wenig verringert, die Frequenz hat den Ursprungswert wieder erreicht.

Ergebnis: 0,8 ccm Pituglandol hat wieder starke Verlangsamung der Blutumlaufzeit für eine Dauer von etwa 18 Minuten zur Folge.

Hypophysenextrakte haben also zweifellos eine starke lähmende Wirkung auf das Kaninchenherz; neben einer gelegentlich nicht sehr ausgesprochenen, manchmal sogar fehlenden Pulsverlangsamung, findet sich eine sehr wesentliche Abnahme der systolischen Zusammenziehung. Dadurch wird das Minutenschlagvolumen gesenkt. Diese Lähmung ist nach spätestens $^1/_2$ Stunde beendet.

Wenn die am Beginn der Hypophysenextraktwirkung erscheinende Blutdrucksenkung viel kürzer dauert, als die am Herzplethysmogramm und an der Stromuhr erkennbare Herzlähmung, so beruht dies offenbar in einer kurz nach Beginn der negativ inotropen Herzwirkung einsetzenden starken Gefäßkontraktion, die trotz bestehender Kreislaufverlangsamung den Blutdruck auf oder sogar über die Ausgangshöhe treibt (vgl. auch Tigerstedt und Airila).

Bei Reinjektionen von Hyopophysenextrakt nach Wiederherstellung der durch eine erste Injektion schwer geschädigten Herzfunktion tritt die Lähmung ebenso wie die Blutdrucksenkung und die »Sensibilisierung« gegen Adrenalin in weit schwächerem Maße auf; dies sahen Tigerstedt und Airila bei den Stromuhrmessungen, und ebenso verhielt sich in meinen Versuchen die Herzplethysmogrammkurve.

Welche sind die Folgen der durch Hypophysenextrakte bewirkten Verlangsamung des Blutumlaufes auf die Adrenalinverteilung und -wirkung im Organismus?

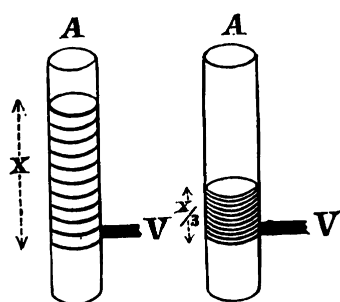


Fig. 1.

In dem Schema (Fig. 1) sei *V* die Vene, durch die das Adrenalin (in die Gefäße des Lungenkreislaufes, in den linken Ventrikel und) in die Aorta *A* gelangt. Während der Injektion wird am normalen Kreislauf die Blutsäule in der Aorta den Weg x zurückgelegt haben, das Adrenalin ist also am Ende der Injektion in dem Blutzylinder der Höhe x enthalten. Nach Hypophysenextrakt sinkt der Wert x infolge Abnahme des Minutenschlagvolumens ab,

z. B. auf $\frac{x}{3}$, das Adrenalin wird von einer dreimal kleineren Blutmenge aufgenommen, oder mit anderen Worten: die Adrenalinkonzentration im Blut steigt auf den dreifachen Wert an. Dies dreifach konzentrierte Adrenalin muß, da die Adrenalinwirkung nur von der jeweils vorhandenen Adrenalinkonzentration abhängig ist, am Blutdruck die dreifache Wirkung äußern, d. h. der Blutdruck muß der dreifachen Wirkung entsprechend höher gesteigert werden. Da außerdem die dreifach verstärkte Konzentration mit $^1/_3$ der Geschwindigkeit durch die Blutgefäße getrieben wird, muß auch die Länge der Blutdrucksteigerung nach Hypophysenextrakt so groß sein, wie sie vor demselben eine dreifach stärkere Lösung zeigte. Der Organismus ist nur scheinbar sensibilisiert, tatsächlich ist nicht das Verhalten der auf Adrenalin reagierenden Zellelemente, sondern nur die Mischung des eingespritzten Adrenalins mit dem Blute des Körpers verändert[1]).

Ist die dargelegte Auffassung richtig, so ist einmal zu erwarten, daß die Wirksamkeitssteigerung injizierten Adrenalins nicht spezifisch für die Hypophysensubstanzen ist, sondern daß auch andere zu Verlangsamung des Blutumlaufes führende Substanzen analog wirken. Zweitens kann das Hypophysenextrakt dann nicht mehr wirksamkeitssteigernd wirken, wenn die herzlähmende, blutumlaufverlangsamende Wirkung fehlt.

Es lag nicht in meiner Absicht, systematisch alle Kreislaufgifte auf ihr Verhalten gegen die Adrenalinblutdrucksteigerung zu untersuchen. Es war vielmehr lediglich mein Bestreben, zu zeigen, daß einige herausgegriffene, auf das Herz lähmend und die Blutgefäße erregend wirkende Substanzen im Prinzip ebenso wie Hypophysenextrakt die Adrenalinwirkung am Blutdruck steigern können. Es wurde β-Imidazolyläthylamin, Nikotin und Aposkopolamin geprüft.

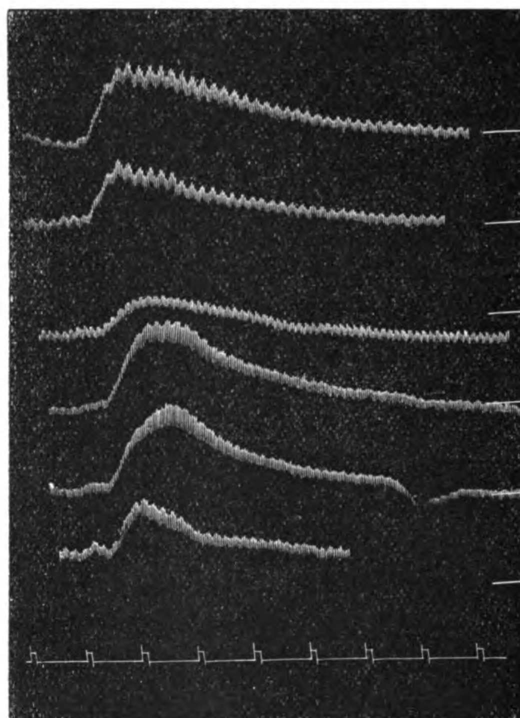
---

1) Dies gilt natürlich auch für das aus den Nebennieren sezernierte Adrenalin. Wenn daher J. Ott und J. Scott (The action of glandular extracts upon the amount of epinephrin in the blood; Journal of Pharmacology and experimental Therapeutics 1912, 3. Bd., S. 625) fanden, daß der Adrenalingehalt des Cavablutes nach Hypophysenextrakt zunimmt, so ist dies noch kein Beweis, daß durch Hypophysenextrakt eine Adrenalinsekretion ausgelöst wird. Zu diesem Schluß wären die Autoren nur berechtigt, wenn neben der Zunahme des Adrenalins im Cavablut die Strömungsgeschwindigkeit desselben in Rechnung gesetzt worden wäre. Da nach T. R. Elliot (The control of the suprarenal glands by the splanchnic nerves; Journal of Physiology 1912, 44. Bd., S. 374) die Nebennieren von Katzen nach Pituitrin nicht ärmer an Adrenalin sind als die der Kontrolltiere, scheint eine Mehrsekretion von Adrenalin durch Hypophysenextrakt recht unwahrscheinlich.

4. Wirkung von β-Imidazolyläthylamin, Nikotin und Aposkopolamin auf die Blutdrucksteigerung durch Adrenalin.

I. β-Imidazolyläthylamin.

Über die Wirkung des β-Imidazolyläthylamin auf den Blutdruck des Kaninchens orientieren neben Angaben von Dale und Laidlaw[1])



Kurve 13. Adrenalinwirkung vor und nach β-Imidazolyläthylamin. Kaninchen. Urethannarkose. Membranmanometer. Rechts ist jeweils die anfängliche Blutdruckhöhe angegeben. Zeitmarkierung: 10 Sekunden.

1. Kurve	11,28 Uhr	$^1/_{400}$ mg	Adrenalin
2. »	11,32 »	$^1/_{800}$ »	»
	11,35 »	$^1/_2$ »	β-Imidazolyläthylamin
3. »	11,39 »	je $^1/_{800}$ mg Adrenalin.	
4. »	11,51 »		
5. »	11,54 »		
6. »	11,58 »		

die Versuche Fühners[2]), der auf die Ähnlichkeit in der pharmakologischen Wirkung des β-Imidazolyläthylamins und Hypophysins

1) H. H. Dale und P. P. Laidlaw, The physiological action of β-Iminazolylethylamine. Journal of Physiology 1910—1911, 41. Bd., S. 318.

2) H. Fühner, a. a. O.

hinweist. In vielen Fällen erfolgt nach einer ganz kurzen Blutdrucksteigerung eine längere Senkung, nach der wieder eine Steigerung eintritt. Da Einis bei Versuchen am isolierten Kaninchenherzen nach der Injektion von β-Imidazolyläthylamin in die ins Herz fließende Lösung eine allerdings nicht sehr deutliche Hemmung der Kontraktionsgröße vor der später einsetzenden Herzförderung beobachtete, ist die Blutdrucksenkung wohl auf direkte Herzwirkung zurückzuführen; doch fehlen noch Messungen des Herzschlagvolumens in situ.

Aus zwei Gründen war nicht zu erwarten, daß β-Imidazolyläthylamin so regelmäßig und stark die Adrenalinwirksamkeit steigern könnte wie die Hypophysenextrakte. Denn einmal ist die Blutdruckwirkung bei Kaninchen sehr schwankend, oft fehlt die Senkung, und zweitens hat Imidazolyläthylamin nach Dale und Laidlaw[1]) und Fröhlich und Pick[2]) in größeren Dosen eine antagonistische Wirkung gegen die blutdrucksteigernde Wirkung des Adrenalins.

Die Ergebnisse bestätigten die Erwartung. Manchmal hatte β-Imidazolyläthylamin keinen Einfluß auf die Adrenalinkurve, in anderen Fällen stieg aber die Höhe und Dauer der Adrenalinblutdrucksteigerung erheblich an, in einem Falle (Kurve 13) nach anfänglicher kurzer Hemmung der Adrenalinwirkung bis auf das Doppelte des normalen Wertes.

Im Prinzip hat also auch das nach Art der Hypophysensubstanzen den Blutdruck beeinflussende β-Imidazolyläthylamin eine »sensibilisierende« Wirkung gegen Adrenalin.

II. Nikotin.

Kleinere Dosen von Nikotin verursachen neben starker Verlangsamung des Herzschlages eine Gefäßverengerung; es war daher zu vermuten, daß sich während des Wiederansteigens des infolge der Herzhemmung gesenkten Druckes und vielleicht auch noch nach Wiederherstellung des Ausgangdruckes eine Verlangsamung der Blutumlaufszeit in einer Verstärkung der Adrenalinwirkung äußern könnte. (Daß große, wiederholte Nikotindosen den Kreislauf nicht verlangsamen, wie sich aus einer Versuchsreihe bei Airila[3]) ergibt, ist er-

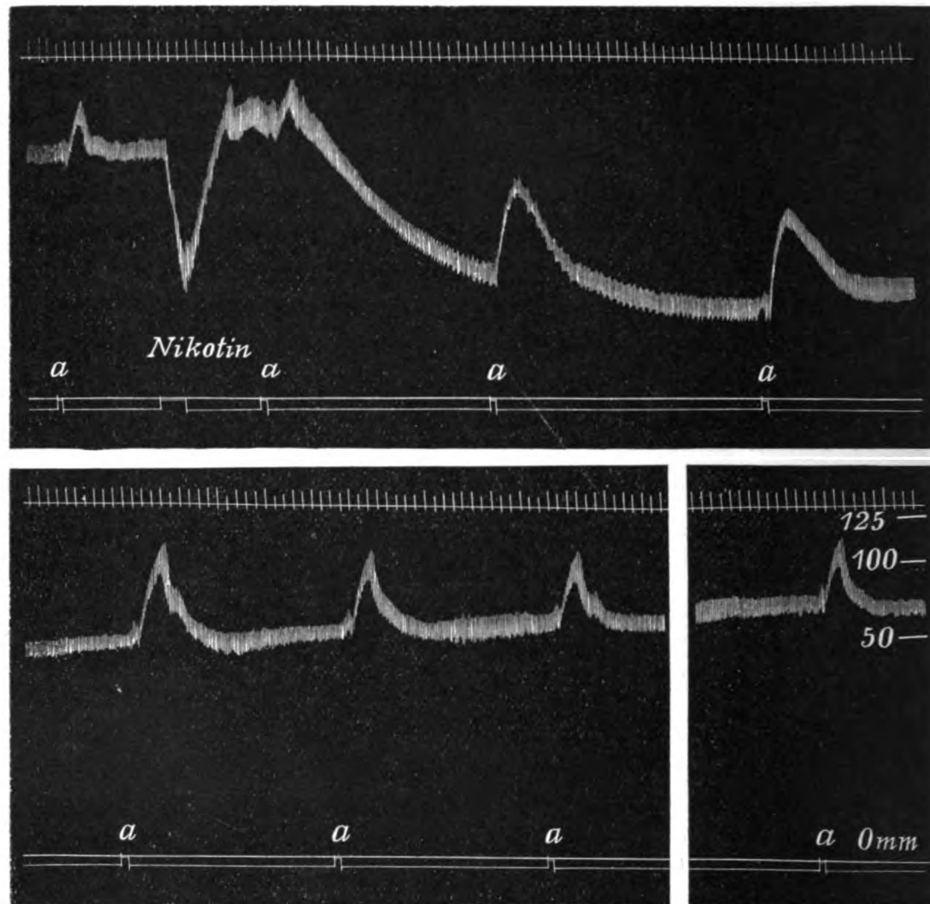
1) H. H. Dale und P. P. Laidlaw, Further observations on the action of β-Iminazolylethylamine. Journal of Physiology 1911—1912, 43. Bd., S. 182.

2) A. Fröhlich und E. Pick, Die Folgen der Vergiftung durch Adrenalin, Histamin, Pituitrin, Pepton, sowie der anaphylaktischen Vergiftung in bezug auf das vegetative Nervensystem. Archiv für experim. Pathol. und Pharmak. 1913, 71. Bd., S. 23.

3) Y. Airila, Zur Kenntnis der Pituitrinwirkung. Skandinav. Archiv für Physiologie 1914, 31. Bd., S. 381.

klärlich, da diese großen Nikotindosen keine Herzhemmung mehr bewirken.)

Nikotin führt, den Erwartungen gemäß, zwar nicht regelmäßig, aber doch häufig zu einer ausgesprochenen Steigerung der Adrenalinwirkung[1]). Am stärksten ist die Wirkung im Stadium



Kurve 14. Kaninchen, 1,7 kg. Fortlaufende Adrenalininjektionen von $^1/_{400}$ mg. Nikotin, 2 mg (neutralisiert). Membranmanometer. Zeitmarkierung: 10 Sekunden.

2. Kurve 14 Minuten nach der Nikotineinspritzung
3. » 26 » » » »

1) Da Nikotin zu einer Blutumlaufverlangsamung führt, ist der Befund von W. Cannon, J. Aub und C. Binger (A note on the effect of nicotine injection on adrenal secretion; Journal of Pharmacology and experimental Therapeutics 3, 1912, S. 379), der eine Zunahme des Adrenalingehaltes des Cavablutes nach Nikotin aufdeckt, nicht ohne weiteres im Sinne einer Adrenalinsekretionsförderung durch Nikotin zu deuten, so lange keine Angaben über die quantitativen Änderungen des Adrenalingehaltes bzw. der Strömungsgeschwindigkeit des Cavablutes gebracht sind.

des gesenkten Blutdruckes; doch ist Adrenalin auch noch nach Wiederherstellung des Ausgangsdruckes erheblich stärker wirksam, als vor Nikotin (Kurve 14).

III. Aposkopolamin.

Die von Willstätter und Hug[1]) dargestellte Apobase des Skopolamins stand als Nitrat, dargestellt von der Firma F. Hoffmann-La Roche & Co. zur Verfügung. Ihre pharmakologische Wirkung, über die nähere Angaben nicht vorliegen, besteht im wesentlichen in einer starken Herzlähmung. Am Kaninchenblutdruck erfolgt auf 10 bis 30 mg unter starker Abnahme des Minutenschlagvolumens, d. h. unter starker Blutumlaufverlangsamung, eine kurze Blutdrucksenkung, die sehr rasch, innerhalb weniger Minuten, vorübergeht.

Injiziert man etwa 20—30 Sekunden nach der Aposkopolamindose Adrenalin, so wirkt diese Adrenalindose stärker als vor dem Aposkopolamin und als später wiederholte Adrenalininjektionen. Der Grund dieser flüchtigen Wirksamkeitssteigerung liegt wohl zweifellos in der flüchtigen, am Herzplethysmogramm nachweisbaren Senkung des Minutenschlagvolumens.

Diese Beispiele, die sich wohl leicht noch um neue Substanzen[2]) vermehren ließen, dürften genügen, um die Nichtspezifität des Hypophysenextraktes zu zeigen.

Wäre die Sensibilisierung durch Hypophysenextrakt eine allgemeine, in den sympathischen Elementen des Blutgefäßsystems sich abspielende Erscheinung, so wäre zu erwarten, daß die Wirksamkeitssteigerung des Adrenalins unabhängig von der Tierart auslösbar wäre. Dies ist nicht der Fall. Der Blutdruck der Katze verhält sich in der Regel refraktär.

5. Wirkung des Hypophysenextraktes auf die Adrenalinblutdrucksteigerung und das Minutenschlagvolumen bei der Katze.

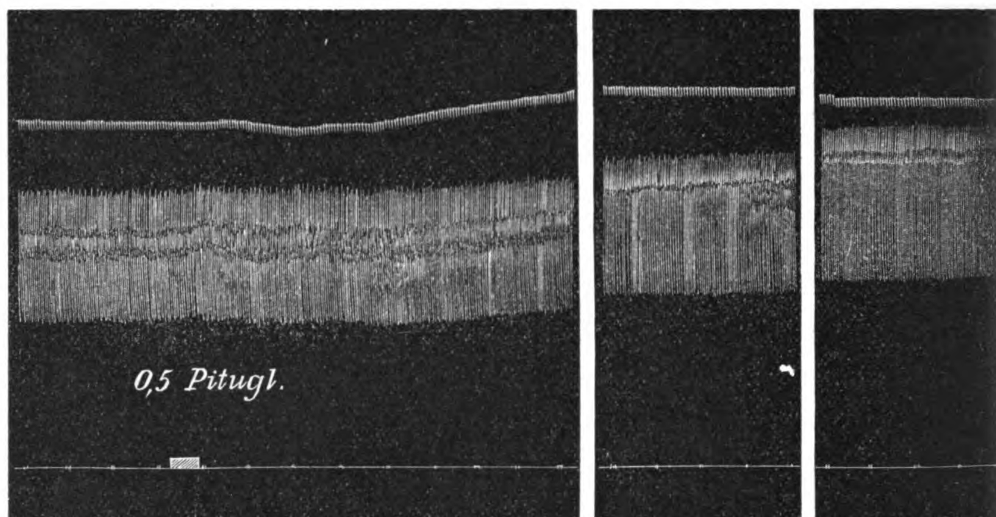
Die Wirkung wiederholter intravenöser Adrenalininjektionen wird bei der Katze in der Regel gar nicht, in seltenen Fällen nur sehr wenig vermehrt, meist findet sich im Gegenteil eine ausgesprochene Abnahme der Adrenalinwirkung nach einer Pituglandolinjektion. Diese Tatsache wird erklärlich bei der Betrachtung der Herzplethysmogrammkurve der pituglandolvergifteten Katze. In den meisten Fällen war

---

1) R. Willstätter und E. Hug, Zur Kenntnis des Skopolamins. Zeitschrift für physiologische Chemie 1912, 79. Bd., S. 146.

2) Über den Einfluß des Kokains auf den Kreislauf wird demnächst Dr. Trendelenburg berichten.

das Verhalten des Herzens ganz anders als beim Kaninchen. Die Herzkontraktionen nahmen nicht an Ausgiebigkeit ab, sondern unter gleichzeitiger mäßiger diastolischer Blähung des Herzens zu (Kurve 15), so daß die Kurven im Prinzip ganz der von Biedl[1]) reproduzierten Herzplethysmogrammkurve einer mit Pituitrin behandelten Katze glichen. Da infolge zentraler Vaguswirkung während der Blutdrucksteigerung, die ohne vorherige Senkung auf die Hypophysenextrakteinspritzung folgt, der Puls etwas verlangsamt wird (Schäfer und



Kurve 15. Pituglandolwirkung auf das Herzplethysmogramm der Katze. Blutdruckschreibung mit Quecksilbermanometer. Zeitmarkierung: 10 Sekunden.
1. Kurve 0,5 ccm Pituglandol,
2. » $3^1/_2$ Minuten nach der Injektion
3. » 8 » » » »
Die Pulsfrequenz sinkt von 150 auf 138. ($^2/_3$ der Originalgröße.)

Vincent[2]), ist das Minutenschlagvolumen kaum verändert, gelegentlich kann bei starker Vaguswirkung das Minutenschlagvolumen ein wenig absinken, manchmal aber bei besonders ausgesprochener Herzförderung dagegen etwas ansteigen.

Bei der Katze weicht also die Änderung des Minutenschlagvolumens und der Adrenalinwirksamkeit nach Hypophysenextrakt gleichsinnig vom Verhalten des Kaninchens ab: beide Wirkungen sind nicht oder bedeutend weniger als beim Kaninchen gesteigert. (Ob die gelegentlich bei der

1) A. Biedl, Innere Sekretion, 2. Aufl., II, S. 138.

2) E. A. Schäfer und S. Vincent, On the action of extracts of pituitary injected intravenously. Journal of Physiology 1899, 24. Bd. S. XIX.

Katze beobachtete Abnahme der Adrenalinwirksamkeit von einer entsprechend starken Zunahme des Minutenschlagvolumens, d. h. von einer Beschleunigung der Blutumlaufszeit und dadurch bedingten Konzentrationsabnahme des Adrenalins verursacht ist, wurde nicht näher untersucht.)

Daß auch am Kaninchen unter bestimmten Verhältnissen, nämlich nach einer vorherigen »Immunisierung« des Tieres durch Hypophysenextrakt, sowohl die Steigerung der Adrenalinwirksamkeit wie auch die Verlangsamung der Blutumlaufszeit nach erneuter Hypophysenextraktinjektion fehlen kann, oder mindestens viel schwächer ist, wurde schon erwähnt. Auch diese Tatsache spricht für den kausalen Zusammenhang zwischen Wirksamkeitssteigerung des Adrenalins und Kreislaufstörung.

Kepinow hat die Zunahme der Adrenalinwirkung durch Hypophysenextrakt außer am Blutdruck auch an den isolierten Froschblutgefäßen und an der Pupille, sowohl in situ, wie nach der Isolierung beobachtet. Diese Versuche an der Pupille und dem Froschgefäßpräparat habe ich nicht wiederholt. Doch sei hier kurz darauf hingewiesen, daß die von Kepinow gebrachten Sensibilisierungsversuche an Froschgefäßen, die ein positives Resultat hatten, für die Erklärung der Wirksamkeitssteigerung des Adrenalins am Kaninchenblutdruck durch Hypophysenextrakt deshalb kaum zu verwerten sind, weil Rischbieter[1]) bei einer Nachprüfung der Kepinowschen Angaben am Kaninchengefäßpräparat andere Resultate erhielt.

Rischbieter fand keine gegenseitige Sensibilisierung von Adrenalin und Hypophysin und schließt: »Ich kann also mit meinen Versuchsbedingungen Kepinow nur so weit bestätigen, als ein Synergismus beider Substanzen im Sinne einer Addition besteht.«

Die Zunahme der pupillenerweiternden Wirkung von Adrenalin, das in die Conjunctiva von Kaninchen instilliert wurde, durch intravenöse Injektion von Hypophysenextrakt läßt sich vielleicht aus der Verlangsamung des Kreislaufes und den dadurch geänderten Resorptionsverhältnissen erklären; auch ist an die neuerdings publizierten Versuche von Loewy und Rosenberg[2]) zu denken. Diese beiden Autoren stellten fest, daß jede Hyperglykämie zu einer Zunahme der

1) W. Rischbieter, a. a. O.

2) A. Loewy und S. Rosenberg, Beitrag zur Entstehungsweise des O. Loewischen Pupillenphänomenes. Biochemische Zeitschrift 1914, 67. Bd., S. 323.

Adrenalinmydriasis führt, und sie deuten auch die am pituglandolbehandelten Hunde erzielte Adrenalinmydriasis als eine unspezifische Hyperglykämiewirkung.

So deuten manche Tatsachen darauf hin, daß nicht nur die Blutgefäße des Kaninchens durch den Hypophysenextrakt keine Sensibilisierung im Sinne Kepinows erfahren, sondern daß auch die Beziehungen zwischen Adrenalin- und Hypophysenwirkung auf die Pupille nicht in einer direkten Beeinflussung des Angriffspunktes der Substanzen bestehen.

Zusammenfassung.

Die Erklärung der von Kepinow beschriebenen Steigerung der Adrenalinwirksamkeit am Kaninchenblutdruck durch Hypophysenextrakt ist ohne die Annahme einer Sensibilisierung der Adrenalinangriffspunkte am Gefäßsystem durch Hypophysenextrakt möglich.

Die Hypophysenextrakte sind, wie sich aus Tigerstedt und Airilas und aus meinen Versuchen ergibt, für Kaninchen ein intensives Herzgift; schon geringe Mengen verringern nach der intravenösen Injektion das Schlagvolumen des Herzens infolge Abnahme der systolischen Zusammenziehungen stark. Da gleichzeitig in der Regel die Schlagfrequenz vermindert wird, sinkt das Minutenschlagvolumen bis auf die Hälfte oder ein Drittel ab.

Diese Störung des Kreislaufes bewirkt, daß das in einer bestimmten Zeit in den Blutkreislauf injizierte Adrenalin von einem (bis zwei bis dreimal) kleineren Blutquantum aufgenommen wird als bei normalen Kreislaufverhältnissen. Die Adrenalinkonzentration im Blut ist vergrößert, so daß der blutdrucksteigernde Effekt entsprechend erhöht sein muß, einmal der Druckhöhe nach, dann aber auch hinsichtlich der Dauer der Steigerung, da das konzentrierte Adrenalin mit verminderter Geschwindigkeit durch die Blutgefäße getrieben wird.

Die Zunahme der Adrenalinkonzentration konnte bei Messungen der im Carotisblut nach Injektionen von Adrenalin auftretenden Adrenalinmengen unmittelbar nachgewiesen werden.

Für diese mechanische Deutung des Kepinowschen Phänomens sprechen folgende Tatsachen. Die »Sensibilisierung« erreicht die gleichen Maximalwerte, wie sie in umgekehrter Proportion für die Blutumlaufzeit gelten. Sowohl die Steigerung der Adrenalinwirkung wie die Herzstörung geht spontan nach $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde vorüber, und sie ist bei einer Reinjektion viel schwächer. Schließlich wird die Wirksamkeitssteigerung für Adrenalin auch bei einigen anderen Kreislaufgiften beobachtet, und sie fehlt am Katzenblutdruck, da das Katzenherz durch Hypophysensubstanzen nicht gelähmt wird.

So wie es sich in dieser Arbeit für das Zusammenwirken von Hypophysensubstanzen und Adrenalin auf den Kaninchenblutdruck zeigen ließ, daß der vermeintliche potenzierte Synergismus der Substanzen tatsächlich nicht durch (physikalisch-)chemische Prozesse am Zellelement verursacht wird, sondern durch einen mechanischen, das Herantreten der Substanz an die reagierenden Zellelemente berührenden Faktor, dürfte sich noch häufig ein kausaler Zusammenhang zwischen potenziertem Synergismus und Änderung der Giftverteilung experimentell begründen lassen.

XII.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut der Universität Würzburg.

(Direktor Edwin Stanton Faust.)

20. Über das Aplysiengift.

Von

Dr. phil. et med. **Ferdinand Flury.**

Privatdozent und 1. Assistent des Instituts.

(Mit 2 Figuren.)

Die Aplysien[1]), zur Ordnung der Opisthobranchiaten, Unterordnung Tectibranchiaten, gehörende nackte Schnecken, bewohnen in zahlreichen Arten die Küsten der wärmeren Meere; ihr länglicher Körper trägt einen mit zwei ohrförmigen Fühlern versehenen Kopf und endet in einem zugespitzten Schwanze. Sie erreichen eine Länge von 25—30 cm. Die Farbe der Tiere wechselt von grau, braun bis zum tiefsten Blauschwarz. Als Pflanzenfresser weiden sie scharenweise auf den Algenwiesen des Meeresbodens oder mit Algen bewachsenen Klippen und sind nach Form und Größe jungen Häschen nicht unähnlich.

Seit Jahrtausenden stehen die Aplysien im Rufe hoher Giftigkeit. Ihr Gift wurde von den alten Griechen und Römern als das verderblichste aller Gifte angesprochen. Eine gewisse Berühmtheit erlangten die Seehasen durch die Angabe, der Kaiser Domitian habe seinen Bruder Titus mit ihrem Gift getötet[2]). Auch Nero soll sich mißliebiger Personen durch das gleiche Mittel entledigt haben. Ebenso wurde der Tod des Königs der Cyrenäer Arcesilaus auf Einverleibung

---

1) Synonyma: Meerhase, Seehase, Kuttelfisch, Giftkuttel, lat.: lepus marinus, offa informis, ital.: fessa di mare, franz.: chat marin.

2) Corpus Scriptorum Historiae Byzantinae. Michaelis Glycae Annales, pars III, Ausg. von J. Becker, Bonn 1836, S. 445.

eines aus Seehasen bereiteten Trankes zurückgeführt[1]). Schon das Fangen von Seehasen war im Altertum verdächtig. Plinius[2]) berichtet, daß die Berührung allein, ja sogar der Anblick der Tiere

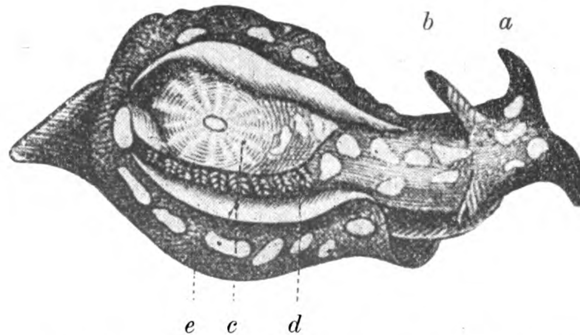


Fig. 1. Aplysia depilans, von oben gesehen, mit zurückgeschlagenen Seitenlappen des Fußes; verkleinert. *a* Stirnfühler, *b* ohrförmige Fühler, *c* Schale der Kiemen, *d* Kiemen, *e* rechter Lappen des Fußes. (Nach Leunis.)

gefährlich sei und bei Schwangeren Übelkeit, Erbrechen und Abgang der Leibesfrucht bewirke. Auch bei Aelian, Athenaeus, Aetius,

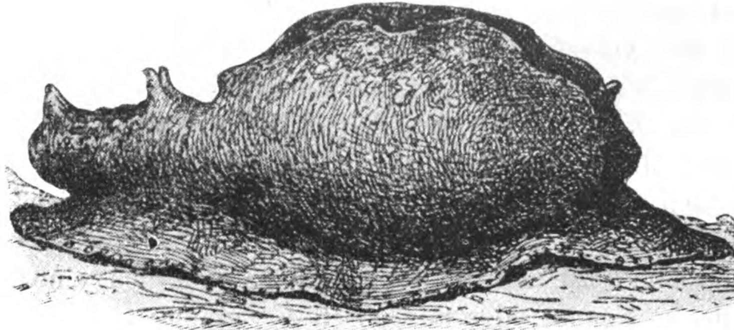


Fig. 2. Aplysia limacina, von der Seite gesehen; verkleinert. (Aus Aquarium Neapolitanum; Leipzig 1912.)

Apollonius, Aristoteles, Avicenna, Dioscorides, Galen[3]), Glycas, Oppian, Scribonius, Vincentius u. a. wird über die

1) Plutarchus, de Mulier. virtut. S. 260, zit. nach J. G. Schneider, Nicandri Alexipharmaca, Halle 1792, Anhang S. 227 ff.

2) Caii Plinii Secundi Historiae Naturalis Libr. 32, cap. 1.

3) Commentarii in sex Galeni libr. de morbis et symptom. F. Valleriola. Venedig 1548, lib. 11.

Giftigkeit des Lepus marinus berichtet[1]). Nicander[2]) bespricht in den Alexipharmaka ausführlich die Vergiftungserscheinungen.

Auch bei der Bereitung von Heilmitteln und Zaubertränken[3]) spielten die Seehasen eine große Rolle. Sehr ausführliche Mitteilungen über Aplysien finden sich in den größtenteils auf römischen und griechischen Schriftstellern fußenden naturgeschichtlichen Werken des Mittelalters. So sagt Aldrovandus[4]) bei Besprechung giftiger Seetiere: »Sed inter ea quae venenum habent nullum lepore marino pestilentius«. Die Vergiftungssymptome beim Menschen sollen in Rötung und Entzündung der Augen, Gesichtsschwellung, Entzündung der Fußsohlen, Schwellung der Genitalien, Harnverhaltung oder Abgang von blutigem Harn, Nierenschmerzen, Erbrechen schaumiger, galliger oder blutiger Massen, trockenem Husten, Beklemmung, Gelbsucht und allgemeinem Siechtum bestehen. Über die Giftigkeit des Seehasen bemerkt Jonstonus[5]): »Venenatum esse certissimum est, eum imprimis qui in Indico mari«. Ähnliche Angaben finden sich bei Gesner[6]), so z. B. »Auss seiner gantzen Substantz und Wesen ist dieser Kuttelfisch vergifft«, oder »Aus den gifftigen Tieren des Meers, sind jetztbemeldte, scheussliche ungestalte Fisch, welche auch durch das Gesicht und Geruch vergifften sollen, von widerwertiger Beschreibung bissher wenigen bekant gewesen«. Solche Mitteilungen sind von zahlreichen neueren Hand- und Lehrbüchern übernommen worden, und der Glaube an die Giftigkeit der Aplysien ist heute noch in Fischerkreisen weit verbreitet, wie ich mich durch persönliche Erkundigungen auch bei dem Personal der Zoologischen Station in Neapel überzeugen konnte. Glaubwürdige Bestätigungen dieser fabelhaften Angaben aus neuerer Zeit, wie auch verbürgte Nachrichten über irgendwelche Schädigungen von Menschen durch diese Tiere fehlen jedoch gänzlich.

Deshalb benützte ich die Gelegenheit, anläßlich eines längeren Aufenthalts in Neapel, der mir durch Verleihung eines Reisestipen-

---

1) Reichhaltige Literaturzusammenstellung in Nicandri Alexipharmaca, Ausgabe von J. G. Schneider, Halle 1792, Anhang S. 227 ff.

2) Nicandri Alexipharmaca S. 20, Ausgabe von J. G. Schneider, Halle 1792.

3) L. Apulei Madavrensis Apologia sive de Magia liber. Edidit G. Krüger, Berlin 1863, XXXIII, S. 43.

4) Ulyssis Aldrovandi Philosophi et Medici Bononiensis de Mollibus Liber I, S. 81, Bonn 1603.

5) Joh. Jonstonus, Historiae naturalis de exanguibus aquaticis libri IV, Amsterdam 1651, Caput IV, De lepore marino S. 11.

6) Gesnerus redivivus auctus et emendatus. Ausgabe von C. Forer und G. Horst, Frankfurt a. M. 1669, Anhang zum 4. Teil, S. 14 ff.

diums der Kgl. Bayerischen Staatsregierung ermöglicht wurde, einige orientierende Untersuchungen über die Frage anzustellen und unsere Kenntnisse des interessanten Tieres nach dieser Seite hin zu erweitern.

Viele Mollusken, z. B. Muscheln, Schnecken, Cephalopoden usw., sind geschätzte menschliche Nahrungsmittel; auch die Aplysien werden angeblich in tropischen Ländern von Eingeborenen gegessen. Im allgemeinen betrachtet man die Weichtiere als ungiftig, doch fehlen auch in dieser Tiergruppe physiologischerweise produzierte giftige Substanzen nicht; einige von ihnen sondern stark wirkende Stoffe ab; so z. B. nach Angaben von Dubois[1]) die Purpurschnecke, aber auch gewisse Cephalopoden. Nach Cuenot[2]) stoßen alle marinen Nacktschnecken, z. B. Aeolis und Tritonia, wenn sie gereizt werden, eine giftige Substanz aus. Die Cephalopoden lähmen oder töten ihre Beute durch das giftige Sekret der sogenannten hinteren Speicheldrüsen, dessen wirksamer Bestandteil in jüngster Zeit von Henze[3]) als p-Oxyphenyläthylamin erkannt worden ist. Auch die Giftschnecken[4]), Toxoglossa, sollen eine Giftdrüse besitzen und mit ihrer sogenannten Zunge beim Menschen heftige Entzündungen der Hände verursachen können.

Hierher gehört auch das stark saure Sekret der Speicheldrüsen[5]) vieler Schnecken, durch welches Tiere geschädigt und vergiftet werden können. Andere Schnecken, die Aeolidier[6]), besitzen in ihren Rückenanhängen mit Nesselkapseln gefüllte Säckchen, die als Verteidigungswaffen dienen.

Die Aplysien sondern, wenn sie gereizt werden, nach Herkunft und Zusammensetzung verschiedenartige Sekrete ab. A. und G. de Negri[7])

---

1) Raphael Dubois, Sur le venin de la glande à pourpre de Murex. Compt. rend. Soc. biol. 55, 1903, S. 81.

2) Cuenot, zit. nach Otto v. Fürth, Vergl. chem. Physiologie der niederen Tiere. Jena 1903, S. 317.

3) M. Henze, p-Oxyphenyläthylamin, das Speicheldrüsengift der Cephalopoden. Zeitschr. f. physiol. Chemie 87, 1913, S. 51.

4) Otto Taschenberg, Die giftigen Tiere. Stuttgart 1909, S. 173.

5) Literatur über die Säuredrüsen der Gastropoden bei Fr. N. Schulz, in C. Oppenheimer, Handbuch der Biochemie 3. Bd., 1. Hälfte, S. 237, Jena 1910.

6) Rich. Hertwig, Lehrbuch der Zoologie 8. Aufl., Jena 1907, S. 348.

7) A. und G. de Negri, Della materia colorante delle Aplysie, Atti d. R. Univ. di Genova 3, 1875, S. 11—25.

unterscheiden drei Arten von anscheinend zu Verteidigungszwecken bestimmten Sekreten:

1. ein farbloses, von der ganzen Manteloberfläche produziertes Sekret von unangenehmem Geruch,

2. ein zähflüssiges weißes, aus einer in der Nähe der Geschlechtsöffnung gelegenen Drüse stammendes Sekret und

3. das violette oder purpurfarbene Sekret der »Operculumdrüsen«. Nach Mazzarelli[1]) sollen drei verschiedene Zellarten der Bohatschschen Drüsen ein weißes, stark riechendes, ein violettes und ein schleimiges Sekret liefern.

Meine Untersuchungen beschränken sich auf das milchweiße, stark riechende Sekret der Aplysia depilans und das violette, fast geruchlose Sekret der Aplysia limacina[2]).

I. Versuche über die Wirkungen des milchweißen Sekretes von Aplysia depilans.

Die Aplysien wurden sorgfältig gereinigt und nach mehrmaligem Abspülen mit Meerwasser durch Streichen des Körpers mit den Fingern gereizt (»gemolken«). Hierbei sonderte jedes Tier aus der Kiemengegend das charakteristisch riechende milchweiße Sekret ab, dessen Menge von wenigen Tropfen bis zu mehreren Kubikzentimetern wechselte.

Bei meinen Versuchen wurden Durchschnittsproben des Sekretes aus jeweils etwa zehn Tieren verwendet. Das Sekret wurde zur Prüfung auf seine Wirksamkeit entweder tropfenweise dem Seewasser, in dem sich die Versuchstiere befanden, zugesetzt oder den Tieren mittels Spritze einverleibt.

Über das Ergebnis dieser Versuche läßt sich kurz das Folgende sagen:

---

1) G. Mazzarelli, zit. nach v. Fürth, a. a. O. S. 381.

2) Literatur über die Aplysienfarbstoffe (F. Blochmann, Bottazzi, Briot, G. Catalano, Collinge, H. W. Moseley, MacMunn, G. Mazzarelli, A. und G. de Negri, R. Paladino, M. Ziegler, A. Vayssiere, R. Saint-Loup) bei Hans Winterstein, Handbuch der vergleichenden Physiologie Bd. II, 2. Hälfte: Die Sekretion von Schutz- und Nutzstoffen von Leon Fredericq S. 65, Jena 1910; v. Fürth a. a. O. zit. S. 381; F. Samuely, Melanine und übrige Farbstoffe der Tierwelt, in E. Abderhalden, Biochem. Handlexikon 6. Bd., S. 318, Berlin 1911.

Cölenteraten: Aiptasia (Seerose) und Anemonia sulcata (Seeanemone) ziehen sofort die Tentakel ein, werden dann unruhig und bald völlig bewegungslos.

Rhopalonema (Meduse) und Hormiphora (Rippenquelle) schwimmen zunächst außerordentlich lebhaft umher, kontrahieren stürmisch den Leib, bzw. die Senkfäden, um schließlich gelähmt unterzusinken.

Würmer: Heteronereis und Asterope (Borstenwürmer) stellen sofort die lebhafte Fortbewegung, dann die schlängelnde Körperbewegung und endlich auch die immer ungleichmäßiger werdenden Borstenbewegungen ein. Nach einigen Minuten völlige Lähmung; nach Einsetzen in frisches Wasser erholen sich die Tiere wieder schnell.

Spirographis (Röhrenwurm) zieht die Tentakelkrone (Kiemenblätter) sofort in die Wohnröhre zurück.

Echinodermen: Strongylocentrotus (Seeigel) und Antedon (Haarstern) bewegen sich zunächst lebhafter, um bald Lähmungserscheinungen zu zeigen. Im frischen Meerwasser tritt schnelle Erholung ein.

Mollusken: Schnecken (Nassa, Pleurobranchaea) äußern Unruhe, kontrahieren sich unter reichlicher Schleimabsonderung stark und nehmen unnatürliche Stellungen ein.

Pterotrachea, eine Kielschnecke, zeigt beim Schwimmen bald Gleichgewichtsstörungen und völlige Lähmung. Kleine Tintenfische (Octopus) machen zunächst stürmische Fluchtbewegungen, schließen die Augen, zeigen lebhaftes Farbenspiel und gehen unter Lähmungserscheinungen, wie z. B. Verlust der Haftfähigkeit der Saugnäpfe, zugrunde.

Arthropoden: Planktonische Krebse, Copepoden (Ruderfüßler) und kleine Panzerkrebse (Mysis) nehmen in sekrethaltigem Wasser Seiten- und Rückenlage ein und sind bald vollständig bewegungslos.

Carcinus maenas (Taschenkrebs) wird durch Injektion von 0,05 bis 0,1 ccm in das Abdomen schnell getötet.

Palaemon serratus (Crevette) zeigt Koordinationsstörungen, gesteigerte Reflexerregbarkeit und Lähmungssymptome. In frisches Wasser eingesetzt, erholen sich selbst gänzlich bewegungslos gewordene Tiere bald wieder vollständig.

Fische: Je nach der Körpergröße und Giftkonzentration lassen sich bei allen Arten (Gobius, Motella, Crenolabrus, Serranus usw.) Fluchtversuche, Dyspnoe, Spreizung der Flossen, Koordinationsstörungen, Schwimmen in Seitenlage, Rückenlage und völlige Lähmung beobachten. Die gelähmten Fische erholen sich in frischem Meerwasser in der Regel wieder vollkommen.

Frösche: Bei Eskulenten von 20 g Körpergewicht treten nach Injektion von 0,1 ccm Sekret in den Rückenlymphsack zunächst Reizerscheinungen, gesteigerte Reflexerregbarkeit, nach 20—25 Minuten schwere Lähmungssymptome auf. Die Tiere gehen nach 2—4 Stunden zugrunde. Nach Injektion von 0,5 ccm werden sie schon nach 5 Minuten gelähmt. Der Inhalt der Rückenlymphsäcke ist blutig.

Kaninchen: Intravenöse Injektion von 1 ccm des Sekretes verursachte in 2 Tagen keine äußerlich erkennbaren Vergiftungserscheinungen. Weitere Versuche an Warmblütern waren aus Mangel an Material nicht möglich.

Wirkung des Sekretes auf das Herz.

Zur Prüfung der Herzwirkung wurde zunächst das nach der Methode von Straub[1]) isolierte Aplysienherz verwendet, wobei nur Herzen mit regelmäßig arbeitendem Ventrikel ausgewählt wurden. Zur Speisung des Herzens diente jeweils 1 ccm der dem Versuchstier (Aplysia limacina und A. depilans) entnommenen Leibesflüssigkeit.

In allen Fällen bewirkte der Zusatz von 0,05—0,2 ccm des Sekretes nach kurzer Beschleunigung der Herztätigkeit Unregelmäßigkeiten der Schlagfolge, peristaltikartige Bewegungen und hieraufolgende Verlangsamung der Frequenz, die allmählich zum Stillstand führte. Wiederholt begannen die vergifteten Herzen, ohne daß das Gift entfernt worden wäre, selbst nach stundenlangem Stillstand wieder spontan sich zu kontrahieren und mit etwas verringerter Frequenz längere Zeit weiter zu schlagen.

Auch bei Fröschen (Rana esculenta) führt die subkutane Injektion von 0,1—0,2 ccm des milchweißen Sekrets nach 1—2 Stunden zum Herzstillstand. Die Giftwirkung äußert sich in unvollständiger Diastole, wobei der Ventrikel vorübergehend in Systole kontrahiert bleibt, in Unregelmäßigkeiten der Herztätigkeit und allmählicher Abnahme der Frequenz. Atropin ist ohne Einfluß. Der Herzstillstand erfolgt in Diastole.

Es handelt sich nach diesen Versuchen offenbar um eine Wirkung auf den Herzmuskel.

Über die lokal reizende Wirkung des Sekretes.

Der Geschmack des milchweißen Sekretes ist bitter, brennend und verursacht später im Schlunde Kratzen. Auf die Haut des Unter-

1) W. Straub, Zur Physiologie des Aplysienherzens. Pflügers Archiv 86, S. 504 (1901).

armes gestrichen, verursacht das Sekret keinerlei Reizerscheinungen, auch ließ sich an den betreffenden Hautstellen kein Haarausfall feststellen.

Die lokalen Wirkungen äußern sich am deutlichsten am Kaninchen- und Hundeauge. Läßt man einen Tropfen des Sekrets in den Bindehautsack eines Kaninchens einfließen, so schließt das Tier sofort das Auge für mehrere Minuten und macht energische Wischbewegungen. Außer verstärkter Tränensekretion und leichter Chemosis treten besondere Erscheinungen nicht auf. Auch bei Hunden zeigen sich ähnliche Wirkungen. Träufelt man diesen Tieren 1—2 Tropfen des mit Soda schwach alkalisch gemachten Sekretes in das Auge, so äußern sie Schmerzenslaute, wischen die Augen, lecken die Schnauze und halten das Auge einige Minuten lang geschlossen. Schwerere Entzündungserscheinungen kamen auch hier nicht zur Beobachtung.

Aus diesen Versuchen ergibt sich, daß das Sekret schwache, lokal reizende Eigenschaften hat.

II. Versuche über die Wirkungen des violettroten Sekretes von Aplysia limacina.

Das violettrote Sekret von Aplysia limacina wurde in ähnlicher Weise, wie oben ausführlicher beschrieben ist, auf seine Wirkung an verschiedenen kleinen Seetieren geprüft.

Die meisten Tiere zeigten auch nach mehrstündiger Aufbewahrung in Mischungen von Sekret und Meerwasser keine Vergiftungserscheinungen, trotzdem manche, wie z. B. die glashelle, durchsichtige Schnecke Pterotrachea mutica, durch Farbstoffaufnahme gleichmäßig dunkelrot gefärbt wurde.

Bei Carcinus maenas trat nach Injektion von 0,2—0,3 ccm Sekret in das Abdomen schwach gesteigerte Reflexerregbarkeit auf, die Mehrzahl der Tiere erholte sich jedoch wieder. Crevetten (Palaemon) und planktonische Tiere blieben stunden-, selbst tagelang im Meerwasser, das durch reichlichen Sekretzusatz undurchsichtig rot gefärbt war, am Leben.

Dasselbe Verhalten zeigten Fische verschiedener Gattungen.

Bei Fröschen (Eskulenten von 20—30 g Körpergewicht) bewirkte die Injektion von 0,5—1 ccm des unverdünnten Sekretes in den Rücken- oder Bauchlymphsack vorübergehende, sehr schwache Lähmungserscheinungen und am folgenden Tage etwas gesteigerte Reflexerregbarkeit. Die Mehrzahl der Tiere erholte sich wieder vollständig.

III. Über die wirksamen Bestandteile im Sekret von Aplysia depilans.

Erhitzt man das weiße Sekret von Aplysia depilans auf 100°, so klärt sich die Flüssigkeit ein wenig unter Abscheidung geronnener Einrißflocken. 0,2 ccm des 1 Minute lang gekochten und filtrierten Sekretes bewirkte bei Esculenta nur gesteigerte Reflexerregbarkeit, aber keine deutlichen Lähmungserscheinungen.

Die gleiche Menge des frischen Saftes erwies sich bei Esculenta stets tödlich (vgl. S. 256.) Die Wirkung des Giftes wird also beim Erhitzen abgeschwächt.

Wird das Sekret längere Zeit auf dem Wasserbad erhitzt und zur Trockene eingedampft, so erhält man einen intensiv bitter schmeckenden Rückstand von eigenartigem, schwach aromatischem Geruch nach Fleischbrühe und Harzen. Der wässerige Auszug reagiert alkalisch und enthält Neutralsalze, Eiweißsubstanzen und stickstoffhaltige organische Basen.

Letztere lassen sich durch ihre Löslichkeit in 95 %igem Alkohol von den übrigen Bestandteilen trennen. Auf ihre Wirksamkeit an Fröschen geprüft, erwiesen sie sich wenig giftig. Nach subkutaner Injektion bewirken sie geringgradige Lähmung und mehrere Tage lang schwach gesteigerte Reflexerregbarkeit. Etwa 1 ccm des ursprünglichen Sekretes entsprechende Mengen wirkten nicht tödlich.

2 ccm des weißen Saftes wurden zunächst mit der zehnfachen Menge Meerwasser verdünnt und 5 Minuten über freier Flamme unter Ersatz der verdampften Flüssigkeit zum Sieden erhitzt.

Die Giftigkeit wurde an planktonischen Krebsen (Copepoden) geprüft. In der Konzentration von 1 : 1000 wurden alle Tiere innerhalb 2 Stunden getötet, während der ungekochte Saft bei gleicher Konzentration bereits nach 30—40 Minuten tödlich wirkte.

Das weiße Sekret wurde mit dem zehnfachen Volumen 96 %igen Alkohols versetzt. Es bildete sich ein weißer, fadenziehender Niederschlag, der abfiltriert und mit Alkohol ausgewaschen wurde.

a) Filtrat. Nach dem Verdunsten des Alkohols wurde der Rückstand in destilliertem Wasser gelöst bzw. fein zerteilt und auf seine Wirkung an kleinen Panzerkrebsen (Mysis lamorneï) geprüft. Die Lösung erwies sich als ungiftig.

b) Niederschlag. Auch die wässerige Auskochung des durch Alkohol hervorgerufenen Niederschlags wirkte auf die gleichen Versuchstiere nicht mehr giftig.

Der Rückstand vom wässerigen Auszug bestand aus einem Gemisch koagulierter Eiweißsubstanzen und einem harzigen, aromatisch

riechenden, in organischen Lösungsmitteln leicht löslichen Anteil. An Fröschen war derselbe unwirksam. Die wirksame Substanz des Sekretes ist demnach beim Erhitzen leicht zersetzlich oder flüchtig.

Im weiteren wurde die Isolierung des stark riechenden Sekretbestandteils versucht.

Die flüchtigen Bestandteile des Sekrets von Aplysia depilans.

Die mikroskopische Untersuchung des frisch entnommenen Sekrets ließ neben körnigen Massen zahlreiche feinstverteilte, stark lichtbrechende Kügelchen erkennen. Diese sind in Alkohol und Äther löslich. Nach der Ausschüttelung mit Äther hinterblieb nach vorsichtigem Verdunsten des Lösungsmittels eine aromatisch riechende, bitter schmeckende Masse von öligharziger Beschaffenheit, die beim Verbrennen intensiven Geruch nach Akrolein verbreitete. Ein Teil bestand demnach wahrscheinlich aus fettartigen Stoffen. Die Isolierung des riechenden Anteils von Fett gelang ohne Schwierigkeit durch Destillation mit Wasserdampf. Bei der Destillation des ursprünglichen Sekretes gehen farblose ölige Tröpfchen über, die sich in der Vorlage auf dem wässerigen Destillat ansammeln und die den eigenartigen Geruch und Geschmack des Aplysiensekretes zeigen. Der starke Geruch des frisch destillierten Öles erinnert zunächst an gewisse Küchenkräuter und Gemüsepflanzen, bei mehrstündigem Stehen tritt dagegen ausgeprägter Geruch nach Terpentin- oder Zitronenöl auf. Der Geschmack ist unangenehm bitter und scharf kratzend. Im Destillat des frisch entnommenen, neutralen oder schwach sauren Aplysiensekretes war Stickstoff nicht nachzuweisen, bei Destillation von längerer Zeit aufbewahrtem, alkalisch reagierendem Sekret dagegen enthielt das Destillat geringe Mengen von stickstoffhaltigen Substanzen. Das durch Ausschütteln mit Äther isolierte und durch Waschen mit Wasser gereinigte Öl war weder in verdünnten Säuren noch in Alkalien löslich und erwies sich bei den Proben nach Lassaigne und nach Wöhler **stickstoffrei.**

Nach den genannten chemischen und physikalischen Eigenschaften dürfte es sich um eine den Terpenen nahestehende Verbindung handeln.

Mit konzentrierter Schwefelsäure, mit Schwefelsäure-Eisessiggemisch und mit Eisenchlorid gibt die Substanz keine charakteristischen Farbreaktionen.

Prüfung der flüchtigen terpenartigen Substanz auf pharmakologische Wirksamkeit.

Ein Tropfen des Öles wurde in 2 ccm Wasser möglichst fein verteilt und je 1 ccm der Mischung zwei Eskulenten in den Rückenlymphsack injiziert. Schon nach 2 Minuten zeigten die Frösche eigentümliche Stellungen der Beine, die steif waren und beim Springen ähnlich wie nach Injektionen von Veratrin und Coffein nur schwer gebeugt werden konnten. Bald darauf entwickelte sich allgemeine Lähmung. Die Tiere wurden bewegungslos, verharrten dauernd in Rückenlage und wurden am folgenden Tag tot aufgefunden.

Auch bei einigen weiteren Versuchen an Copepoden, Siphonophoren und kleinen Fischen erwies sich die reine Substanz als ein die Muskeln und Nerven lähmendes Gift. Durch Zusatz von etwa 0,1 ccm des fein verteilten Öles auf ein Liter Meerwasser wurden kleinere Tiere ausnahmslos innerhalb einiger Stunden getötet. Ein kleiner Octopus von 20 g Körpergewicht wurde so weit gelähmt, daß seine Saugnäpfe ihre Haftfähigkeit einbüßten. Größere Fische von 10—15 cm Länge (Mugil, Crenolabrus) zeigten bald Koordinationsstörungen und schwammen in Seitenlage.

Auch das ätherische Extrakt sowohl aus dem ursprünglichen Sekret als auch aus dem fein zerschnittenen Mantelrand von Aplysia depilans erwies sich gegen kleine Seetiere (Fische, Krebse) und Frösche stark wirksam.

Vielleicht ist die in dem Sekret der Aplysia depilans vorkommende Substanz verwandt oder identisch mit dem von Dubois[1]) beschriebenen Gift von Murex. Dieses läßt sich durch Alkohol aus M. brandaris und M. trunculus extrahieren, ist eine bräunlich gelbe, ölige Flüssigkeit, die bei Fröschen Lähmungserscheinungen bei erhaltener Herztätigkeit verursacht. Nach mehreren Stunden ist noch Erholung möglich. Nach Dubois wirkt das Gift »weder als Herzgift noch curarinartig, sondern nur auf das Großhirn«, der Tod erfolgt ohne Krämpfe. Auch auf Fische wirkt die Substanz sehr giftig. Wenige Sekunden nach Injektion einiger Tropfen tritt vollständige Lähmung ein, und die Tiere gehen bald zugrunde. Bei Warmblütern (Hund, Kaninchen, Meerschweinchen) war die Substanz unwirksam, weshalb der wirksame Bestandteil von Dubois als »Gift für Kaltblüter« bezeichnet wird.

---

1) Dubois, a. a. O. S. 81.

IV. Über die chemischen Eigenschaften und die Zusammensetzung der Aplysiensekrete.

Das von Aplysia depilans abgeschiedene Sekret ist zuerst dünnflüssig, die zuletzt abgesonderten Teile sind schleimig. Zu meinem Versuchen verwendete ich nur die ersten Anteile. Das frische Sekret reagiert neutral oder sehr schwach sauer, nach mehrtägiger Aufbewahrung dagegen schwach alkalisch.

Zusammensetzung des milchweißen Sekretes von Aplysia depilans.

Wasser und flüchtige Stoffe	94,90 %
Trockensubstanz	5,10 »
Ätherlösliche Bestandteile .	0,29 »
Organische Substanzen . .	1,40 »
Mineralbestandteile	3,70 »
Hiervon Chlornatrium . . .	2,47 »

Unter dem Mikroskop betrachtet, zeigt das Sekret neben amorphen körnigen Massen feinst verteilte Fett-, bzw. Öltröpfchen. Versetzt man das frisch entnommene Sekret mit Kali- oder Natronlauge, so entsteht ein flockiger Niederschlag, während die Mischung deutlichen Amingeruch (nach Heringslake) annimmt. Das Sekret enthält Eiweiß, die Biuretreaktion ist positiv; beim Erhitzen bis zur Verkohlung entwickelt sich der Geruch nach verbrennendem Horn.

Chemische Zusammensetzung des violettgefärbten Sekretes von Aplysia limacina.

Wasser und flüchtige Stoffe	94,80 %
Trockenrückstand	5,20 »
Organische Substanzen . . .	1,60 »
Mineralstoffe	3,60 »
Hiervon Chlornatrium . . .	2,92 »

Das violettrote Sekret von Aplysia limacina verfärbt sich mit Ammoniak schmutzig weinrot, mit Sodalösung bläulich-violett und mit Natronlauge blau. Aus den alkalischen Flüssigkeiten setzen sich nach einiger Zeit gefärbte Niederschläge ab.

Mit Essigsäure entsteht eine dichroitische tiefblau-violette Färbung, mit konzentrierter Schwefelsäure eine mehr bläuliche Farbentönung, die beim Erwärmen in Blauschwarz und dann in Grün umschlägt. Bei Zusatz von konzentrierter Salpetersäure färbt sich der rote Saft blau; die Mischung wird beim Erwärmen zwiebelrot, dann orangerot und schließlich farblos.

Der violette Farbstoff löst sich in Alkohol und Äther und kann aus wässeriger Lösung durch Sättigung mit schwefelsaurem Ammonium ausgefällt werden.

Die Seehasen sind Pflanzenfresser und nähren sich hauptsächlich von der Alge Ulva lactuca (»Meersalat«). Man konnte deshalb daran denken, daß in der flüchtigen Substanz des Aplysiensekretes vielleicht ein aus der Nahrung stammendes Terpen vorliege. Über den Gehalt der Meeresalgen an solchen Stoffen ist nichts bekannt. Ich versuchte deshalb eine Klärung dieser Frage durch die Wasserdampfdestillation einer Reihe von verschiedenen Algen und anderen Seepflanzen zum Zwecke der Isolierung flüchtiger Bestandteile. Mit Sand zerriebene Ulva lactuca lieferte bei diesen Versuchen ein ölig-fettiges Destillat, das größtenteils aus flüchtigen Fettsäuren bestand. Der Geruch erinnerte teils an Meerwasser, teils an Kohl und Gemüsekräuter (schwefelhaltige flüchtige Stoffe?), war jedoch mit demjenigen des Aplysiensekretes keineswegs identisch. Wahrscheinlich handelt es sich um ein im Organismus der Tiere aus Algenbestandteilen (wie Chlorophyll, Carotin oder aus Cholesterin?) gebildetes Stoffwechselprodukt..

Weitere eingehendere Untersuchungen mußten aus Mangel an Material und äußerer Umstände halber unterbleiben.

Bezüglich der Materialbeschaffung dürfte die Beobachtung nicht ohne Interesse sein, das das Aplysiensekret anscheinend nur sehr langsam regeneriert wird. Von Aplysien, aus denen einmal durch »Melken« das milchweiße Sekret gewonnen war, konnten 2—3 Wochen lang keine weiteren nennenswerten Mengen erhalten werden. Dasselbe ist auch bei manchen Giftfischen der Fall (Bottard[1])). Demnach scheint es sich auch bei dem Aplysiengift nicht um ein Produkt echter sezernierender Drüsenzellen zu handeln.

Den Herren der Zoologischen Station in Neapel, insbesondere Herrn Dr. M. Henze und Herrn Dr. Cerrutti, sowie Herrn Professor Dr. H. Jordan-Tübingen danke ich auch an dieser Stelle für wertvolle Unterstützung und nützliche Ratschläge.

1) Vgl. E. St. Faust, Die tierischen Gifte. Braunschweig 1906, S. 141 und 144.

Zusammenfassung.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Frage nach der schon seit Jahrtausenden behaupteten Giftigkeit der Aplysien (»Seehasen«), die im Altertum angeblich zu Gift- und Zaubertränken vielfache Verwendung fanden, zum erstenmal einer experimentellen, chemischen und toxikologischen Bearbeitung unterzogen. Hierbei ließ sich feststellen, daß in dem milchweißen, stark riechenden, von Aplysia depilans auf Reizung abgesonderten Sekret pharmakologisch wirksame Substanzen enthalten sind. Neben wenig wirksamen Basen wurde in demselben als Hauptträger der Wirkung ein stickstofffreies, mit Wasserdämpfen flüchtiges Öl nachgewiesen, das nach seinen chemischen und physikalischen Eigenschaften den Terpenen nahe zu stehen scheint[1]). Das Sekret ist für kleine Seetiere (Cölenteraten, Würmer, Echinodermen, Mollusken, Arthropoden, Fische), sowie für Frösche stark giftig. Bei hinreichend schwerer Vergiftung tritt in den meisten Fällen nach einem kurz dauernden Stadium der Erregung unter zunehmenden Lähmungserscheinungen der Tod der Versuchstiere ein. Die Substanz gehört zu den Nerven- und Muskelgiften und lähmt auch den Herzmuskel von Aplysien und Fröschen. Manche Tiere erholen sich, wohl infolge der Flüchtigkeit der wirksamen Substanz, auch nach schwerster Vergiftung wieder, wenn sie in frisches Meerwasser verbracht werden. Nach Applikation auf die Schleimhäute von Warmblütern verursacht die Substanz lokale Reizung.

Das rotviolett gefärbte Sekret von Aplysia limacina erwies sich als ungiftig.

1) Solche Substanzen sind, abgesehen vom Cholesterin und seinen Verwandten, bisher im Tierreich noch nicht beobachtet worden.

XIII.

Aus der 1. inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses Charlottenburg-Westend.
(Prof. Umber.)

Experimentelle Studien über die Beziehung der urämischen Azotämie zur Indikanämie und Indikanurie.

Von
Dr. **Max Rosenberg,**
Assistenten der Abteilung.

Die Indikanämie ist von Obermeyer und Popper[1]) entdeckt und in ihrem Verhältnis zur Urämie gewürdigt worden. Bei einer allerdings nur geringen Anzahl von Fällen konnte Dorner[2]) die Ergebnisse dieser Autoren bestätigen, Tschertkoff[3]) hat dann aus unserer Abteilung an einem weit größeren Material das Verhältnis der Azotämie zur Indikanämie und insbesondere auch deren prognostische Bedeutung klargestellt und durch Vereinfachung der Methodik die Anwendung der Indikanbestimmung im Serum für klinische Zwecke wesentlich erleichtert. Ich habe in Gemeinschaft mit Machwitz die von Tschertkoff begonnenen Untersuchungen fortgeführt, und wir verfügen jetzt über das fünffache Material, das der Tschertkoffschen Arbeit zugrunde liegt. Wir werden unsere klinischen Resultate, die die Tschertkoffschen Angaben im Wesentlichen bestätigen und in mancher Hinsicht noch erweitern, demnächst an anderer Stelle veröffentlichen, ich möchte hier nur an der Hand von Tierexperimenten einen Beitrag zu der Frage liefern, welches die Ursache der Indikanämie ist und in welchen ätiologischen Beziehungen sie zur Azotämie steht.

1) Zeitschr. f. klin. Medizin Bd. 72, S. 371.
2) D. Arch. f. klin. Med. 1914.
3) D. med. Wochenschr. 1914, Nr. 36.

Wir haben uns von vornherein — wie wohl auch die anderen Autoren, die sich mit diesem Thema befaßten — bei dem Worte Indikanämie nicht das Vorhandensein von Indikan im Blut, sondern eine Erhöhung des Blutindikans vorgestellt, ebenso wie man unter Azotämie nicht das Vorhandensein von Reststickstoff im Blut, sondern eine Erhöhung des Rest-N-Spiegels versteht. Die Indikanämie sensu strictiori ist ebenso physiologisch wie die Indikanurie, da das Blut ja das Transportmittel des Indikans von seiner Bildungsstätte zu seiner Exkretionsstätte darstellt. Wir speziell haben von Indikanämie dann gesprochen, wenn der Indikanspiegel im Blut diejenige Höhe erreichte, die sich mit der Obermeyer-Tschertkoffschen Methode nachweisen läßt.

Mit der verfeinerten Indikanbestimmung von Jolles[1]) gelingt es nun, wie auch schon Haas[2]) erwähnt, in jedem Blut Indikan nachzuweisen, und es entsteht die Frage, von welcher Höhe ab man den Indikanspiegel des Blutes als pathologisch bezeichnen soll, insbesondere aber, von welcher Höhe ab er als pathognomonisch für eine bestehende Azotämie anzusehen ist. Auf diese Frage werden wir an anderem Ort zurückkommen, hier sei nur darauf hingewiesen, daß sich auch bei Nierengesunden eine Erhöhung des Indikanspiegels im Blut mit der Jollesschen Methode bei vermehrter Indikanbildung im Darm oder parenteral bei Eiterungen usw. nachweisen läßt.

Die Entstehung dieser »Hyperindikanämie« — ich benutze von jetzt ab zur Vermeidung von Mißverständnissen dieses Wort in demselben Sinne wie bisher Indikanämie = Erhöhung des Indikanspiegels im Blut über den normalen Wert — bereitet dem Verständnis weiter keine Schwierigkeiten; sie beruht auf der Resorption des mehr gebildeten Indikans. Weit schwieriger gestaltet sich die Erklärung der Hyperindikanämie bei Azotämikern. Theoretisch läßt sich eine Hyperindikanämie auf vermehrte Bildung oder auf behinderte Ausscheidung zurückführen und auf den ersten Blick möchte es scheinen, als ob die zweite Ursache die richtige Erklärung für die Hyperindikanämie der Nephritiker gäbe. Aber schon bei den perakuten Fällen von Urämie, die unter Anurie in 2—4 mal 24 Stunden zum Tode führen (z. B. Sublimatvergiftungen), muß man zweifeln, ob diese Anschauung zutrifft, denn die nach 24 Stunden im Blute nachweisbare Indikanmenge ist oft so groß (z. B. Sublimatkaninchen 3), daß sie unmöglich durch verhinderte Ausscheidung der

1) Ztschr. f. physiol. Chemie Bd. 94 und 95.
2) Münchn. med. Wochenschr. 1915, Nr. 31.

geringen Indikanmengen entstanden sein kann, die sich im Harn, und besonders im Kaninchenharn, normalerweise finden. Die weiteren Ausführungen sollen zeigen, daß die Indikanretention nur in einem Teil der Fälle und in einem bestimmten Stadium die Hauptursache für das Zustandekommen der Hyperindikanämie bei der akuten Urämie bildet.

Für das Studium der Hyperindikanurie und Hyperindikanämie ist der Mensch ein schlechtes Versuchsobjekt, da wir die Menge des im Darm physiologisch gebildeten und resorbierten Indikans schwer beurteilen und kaum auf gleichem Niveau halten können. Nach den Untersuchungen von Rosin[1]) und von Harnack[2]) haben normal genährte gesunde Kaninchen einen indikanfreien Harn. Salkowski[3]) hingegen konnte bei Verwendung einer verfeinerten Methodik durch Anreicherung auch im normalen Kaninchenharn Spuren von Indikan nachweisen, doch waren diese so gering, daß man praktisch von einem indikanfreien Harn sprechen kann. Ich habe bei meinen Versuchen an etwa 30 Kaninchen bei gesunden Tieren nie eine Indikanurie bei Anwendung der Obermeyerschen Probe finden können, mit Ausnahme eines einzigen Tieres, das spontan eine starke Indikanurie zeigte, ohne daß sich ein Grund dafür nachweisen ließ. Da zu dieser Zeit eine Seuche in unserem Kaninchenstall herrschte, bin ich geneigt, in diesem Fall die Indikanurie auf eine in vivo nicht nachweisbare Erkrankung zurückzuführen. Mit der Jollesschen Indikanprobe — ich habe die Thymolprobe im allgemeinen der α-Naphtholprobe vorgezogen — gaben die Kaninchenurine teils negative, teils zweifelhafte, bisweilen auch schwach positive Reaktionen. Ich habe für die Frage der Indikanurie stets die Obermeyersche Reaktion benutzt unter Verwendung von 10 ccm Urin, 10 ccm Obermeyers Reagens und 2 ccm Chloroform. Fiel diese Reaktion zweifelhaft aus, so wiederholte ich sie mit 50 ccm Urin, 50 ccm Obermeyers Reagens und 3—4 ccm Chloroform. War nur die letztere Probe schwach positiv, so wurde die Reaktion als Spur bezeichnet, für stärkere Grade wandte ich die Bezeichnungen: schwach +, + und ++ an. Die Jollessche Probe habe ich als für diese Zwecke zu fein gefunden. Wenn ich also im Folgenden von fehlender Indikanurie spreche, ist damit gemeint, daß die Indikanreaktion im Harn bei Anwendung der eben besprochenen Proben negativ war.

1) Virchows Archiv Bd. 123, 1891.
2) Ztschr. f. physiol. Chemie Bd. 29, 1900.
3) Ebenda Bd. 57, 1908.

Die Indikanbestimmung im Serum wurde nach der Obermeyer-Tschertkoffschen Mikromethode mit 2 ccm Serum-Trichloressigsäurefiltrat, 2 ccm Obermeyers Reagens und 0,5 ccm Chloroform in schmalen kleinen Reagensgläschen ausgeführt. Die Bezeichnungen Blutindikan Ø, + und ++ sollen also in den folgenden Versuchen nur bedeuten, daß diese Indikanprobe negativ, positiv oder stark positiv war und, wie die Indikanproben im Urin, nur einen quantitativen, keinen qualitativen Unterschied zum Ausdruck bringen. Der Bluthamstoff wurde nach Ambard und Hallion bestimmt, so wie wir die Bestimmung auch beim Menschen ausführen (Näheres s. Machwitz und Rosenberg, D. Med. Woch. 1915, Nr. 38, S. 1123).

Die Untersuchungen hätten vielleicht noch klarere Resultate ergeben, wenn der Bluthamstoff der Kaninchen noch häufiger untersucht worden wäre, als dies bei unseren Tieren geschah. Es war jedoch leider nicht möglich, eine häufigere Blutentnahme vorzunehmen, um die Tiere dadurch nicht zu sehr zu schwächen oder eine zu große Abnahme der Gesamtblutmenge zu bewirken. Durch verschiedene Kontrollbestimmungen an gesunden Kaninchen überzeugten wir uns, daß der Bluthamstoff bei diesen Tieren etwa in denselben Grenzen wie beim Menschen schwankt; wir fanden Werte zwischen 0,20 und 0,60 pro mille.

Das Futter der Tiere bestand im wesentlichen aus Kraut und Rüben. Eine absolut gleichbleibende, quantitativ gemessene Nahrung ließ sich wegen der Knappheit an Viehfutter und Personal leider nicht zuführen. Der Urin wurde in 24 stündigen Portionen auf Eiweiß und Indikan untersucht; außerdem wurden tägliche N-Bestimmungen nach Kjeldahl und tägliche NaCl-Bestimmungen nach Volhard vorgenommen. Um in eiweißhaltigem Urin eine Indikanbildung durch Fäulnis zu verhindern, wurde ein Thymolkrystall in die Uringläser geworfen.

Wenn man nun bei Kaninchen eine experimentelle Nephritis setzt, die zur Azotämie[1]) führt, so sieht man, daß bei Erhöhung des Harnstoffspiegels im Blut von etwa 1 pro mille an eine Indikanurie auftritt. Ich habe in gemeinschaftlicher Arbeit mit cand. med. P. Beeck experimentelle Vergiftungen bei Kaninchen studiert, die durch Oxalsäure, Uran, Sublimat, Chrom und Cantharidin hervorgerufen waren. Wir behalten uns die ausführliche Besprechung dieser Versuche an anderer Stelle vor, hier möchte ich sie nur soweit erwähnen, als sie zur Indikanfrage Beziehung haben.

---

1) Ich gebrauche im folgenden die Ausdrücke Azotämie und Urämie, oder besser echte Urämie, als Synonyma und bezeichne damit jede renal bedingte Erhöhung des Bluthamstoffs über die Norm. Eine Wesensverschiedenheit zwischen der Azotämie durch Vergiftungsnephrosen und bei akuten Glomerulonephritiden besteht unserer Ansicht nach nicht. (Näheres hierüber siehe meine oben erwähnte, demnächst erscheinende gemeinsame Arbeit mit Machwitz.)

Ich gebe zunächst einen Auszug aus den Versuchsprotokollen:

Oxalsäure.

1. 3467 g schweres Kaninchen erhält 0,12 Natriumoxalat intravenös. In den folgenden Tagen im Urin Spuren Eiweiß, kein Indikan. Blutharnstoff bleibt normal. Keine Krankheitserscheinungen.

2. 2860 g schweres Kaninchen erhält 0,15 Natriumoxalat intravenös. Nach 24 Stunden im Urin Spuren Eiweiß, kein Indikan. Blutharnstoff 0,98 pro mille, kein Indikan im Blut. Am nächsten Tag im Urin Spuren Eiweiß, Indikan +. Am dritten Tage ist Eiweiß und Indikan geschwunden, Tier gesund.

3. 3250 g schweres Kaninchen erhält 0,15 Natriumoxalat intravenös:

Tag	Natriumoxalat-Zufuhr	Urin		Blut	
		Albumen	Indikan	Harnstoff ‰	Indikan
1.	0,15 intravenös	+	ø	—	—
2.	—	Spur	ø	24 Std. post inj. 0,2	ø
3.	0,15 intravenös	schwach +	+	—	—
4.	—	schwach +	++	—	—
5.	—	Spur	schwach +	48 Std. post inj. 1,29	ø
6.	—	ø	ø	—	—
7.	0,12 intravenös	+	ø	—	—
8.	—	schwach +	ø	—	—
9.	—	ø	ø	48 Std. post inj. 0,50	ø

4. 2477 g schweres Kaninchen erhält 0,165 Natriumoxalat intravenös. Am ersten Tage anurisch, Blutharnstoff nach 24 Stunden 1,91 pro mille, kein Indikan im Blut nachweisbar. Am zweiten Tage im Urin Eiweiß schwach +, Indikan Spur. Nach 48 Stunden zweite Injektion von 0,18 Natriumoxalat, dabei Exitus. Blutharnstoff unmittelbar post mortem 2,42 pro Mille, Blutindikan +.

5. 3100 g schweres Kaninchen erhält 0.18 Natriumoxalat intravenös:

Tag	Natriumoxalat-Zufuhr	Urin		Blut	
		Albumen	Indikan	Harnstoff ‰	Indikan
1.	0,18 intravenös	Spur?	ø	—	—
2.	—	ø	ø	24 Std. post inj. 1,13	ø
3.	0,105 intravenös	Spur	ø	—	—
4.	—	ø	ø	—	—
5.	—	ø	ø	—	—
6.	0,135 intravenös	Spur	ø	—	—
7.	—	ø	ø	24 Std. post inj. 0,20	ø
8.	0,3 subkutan	ø	ø	—	—
9.	—	ø	ø	—	—

Es ist dies der einzige Fall, wo bei erhöhtem (1,13 pro mille), aber schnell absinkendem Blutharnstoff keine Indikanurie auftrat. Er gehörte zu unseren ersten Versuchen und wir führten damals nur die Obermeyersche Probe mit 10 ccm Urin aus; vielleicht hätte die Probe mit 50 ccm Urin ein positives Resultat ergeben.

Uran.

1. 1920 g schweres Kaninchen erhält 0,016 Uranylazetat subkutan:

	Urin		Blut	
Tag	Albumen	Indikan	Harnstoff $^0/_{00}$	Indikan
1.	Ø	Ø		
2.	+	+		
3.	anurisch		2,04	schwach +
4.	anurisch		3,38	+

5. Exitus. In der Blase wenige Kubikzentimeter Urin: Albumen ++, Indikan schwach +. Im Blut sofort post mortem 6,38 pro mille Harnstoff, Indikan ++.

2. 2025 g schweres Kaninchen, dessen Urin bei dreitägiger Beobachtung indikanfrei war, erhält 0,01 Uranylazetat subkutan:

	Urin		Blut	
Tag	Menge Albumen	Indikan	Harnstoff $^0/_{00}$	Indikan
1.	Ø	Ø		
2.	Ø	Ø		
3.	6 $^0/_{00}$	+	2,57	schwach +
4.	16 $^0/_{00}$	Ø		
5.	$13^1/_2$ $^0/_{00}$	Ø	5,85	+
6.	4 $^0/_{00}$	Ø		
7.	schwach +	Ø	9,00	++ post mortem.

Wir sehen also hier bei rasch ansteigender Azotämie eine Indikanurie auftreten, die aber schnell wieder verschwindet. Wir glauben diese Erscheinung bei Berücksichtigung der weiter unten zu besprechenden Fälle so deuten zu müssen, daß die Nierenfunktion, wie auch der rapid ansteigende Blutharnstoff und die schnell sinkenden Urinmengen zeigen, so gelitten hat, daß die Indikanpassage vollkommen gesperrt ist. Die Hyperindikanämie als Folge von Indikanstauung im Blut kommt also bei der akuten Azotämie vor, die Stauung spielt aber nur bei den schwersten Graden der Niereninsuffizienz die Hauptrolle.

3. 2345 g schweres Kaninchen, dessen Urin bei zweitägiger Beobachtung indikanfrei war, erhält 0,004 Uranylazetat subkutan:

Tag	Urin		Blut	
	Albumen	Indikan	Harnstoff ‰	Indikan
1.	ø	ø		
2.	schwach +	ø		
3.	schwach +	+	2,03	ø
4.	schwach +	+		
5.	½ ‰	++		
6.	schwach +	++		
7.	Spur	+	3,05	ø
8.	ø	ø		
9.	ø	ø	0,45	ø
10.	ø	ø		

Einige Tage darauf erhält das von der ersten Injektion geheilte Tier 0,006 Uranylazetat subkutan:

Tag	Urin		Blut	
	Albumen	Indikan	Harnstoff ‰	Indikan
1.	Spur	ø		
2.	1 ‰	ø		
3.	1¾ ‰	ø		
4.	½ ‰	ø	0,97	ø
5.	Spur	Spur		
6.	Spur	Spur		
7.	Spur?	Spur		
8.	Spur	Spur?		
9.	Spur	ø		
10.	Spur	Spur		
11.	ø	ø	0,58	ø

Am nächsten Tage erhält das Tier 0,01 Uranylazetat subkutan. Darauf tritt eine Spur Eiweiß im Urin auf, der Bluthamstoff bleibt normal (0,20 pro mille), keine Indikanurie. Einige Tage darauf erhält das Tier nach Abklingen der Albuminurie die gleiche Dosis einer frischen Lösung. Darauf erfolgt wieder eine in 3 Tagen abklingende, am ersten Tag 1 pro mille erreichende Albuminurie, keine Indikanurie, der Blutharnstoff beträgt am zweiten Tage nach der Vergiftung 0,50 pro mille. Die Injektion von 0,02 Uranylazetat, die 10 Tage später erfolgt, bewirkt nur eine 6 Tage anhaltende quantitativ nicht meßbare Albuminurie, keine Indikanurie; Blutharnstoff nicht bestimmt, aber wahrscheinlich normal. Nach Abklingen der Albuminurie erhält das Tier 0,04 Uranylazetat subkutan:

Tag	Urin Albumen	Urin Indikan	Blut Harnstoff ‰	Blut Indikan
1.	$1\frac{1}{3}$ ‰	Spur		
2.	1 ‰	+	2,60	+
3.	$\frac{3}{4}$ ‰	+		
4.	Spur	Spur?		
5.	Ø	Spur	3.10	+
6.	Ø	+		
7.	Spur?	schwach +	6,25	++
8.	Spur	Spur		
Exitus.				

Die Indikanurie tritt also auch hier erst bei Einsetzen der Azotämie auf, um bei zunehmender Niereninsuffizienz (steigender Azotämie) zurückzugehen. Das Retentionsmoment kommt also in diesem letzten Stadium als wesentlicher Faktor für die Entstehung der Hyperindikanämie zu der vermehrten Indikanbildung hinzu.

Sublimat.

1. Etwa 2500 g schweres Kaninchen erhält 0,008 Sublimat intravenös:

Tag	Urin Albumen	Urin Indikan	Blut Harnstoff ‰	Blut Indikan
1.	$3\frac{1}{2}$ ‰	Ø		
2.	3 ‰	Ø	2,22	+
3.	$1\frac{1}{2}$ ‰	+		
4.	$\frac{1}{4}$ ‰	+	2,84	+
5.	anurisch			
6.	Spur	+		
7.	Spur	Spur		
8.	Spur	Spur?	0,40	Ø
9.	kein Urin			
10.	Spur	Ø		

Das gleiche Tier erhält darauf 0,006 Sublimat intravenös: Am ersten Tage anurisch. Blutharnstoff nach 24 Stunden 0,98 pro mille, Blutindikan Ø, am zweiten Tage enthält der Urin Spuren Eiweiß und Spuren Indikan, am dritten und vierten ebenso. Am fünften und sechsten Tage immer noch Spuren Eiweiß, aber kein Indikan im Urin, am Abschluß des sechsten Tages findet sich im Blut 0,30 pro mille Harnstoff, kein Indikan. Heilung.

2. 2705 g schweres Kaninchen erhält 0,01 Sublimat intravenös. Es ist darauf 3 Tage lang anurisch und stirbt. Der Blutharnstoff beträgt kurz ante mortem 5,55 pro mille, Indikan im Blut ++. Post mortem fand sich in der Blase etwa $\frac{1}{4}$ l Urin, in demselben eine nicht sicher positive Indikanreaktion (Spur?). Hier war also die Niereninsuffizienz so groß, daß von vornherein neben der vermehrten Indikanbildung die Indikanretention eine Hyperindikanämie verursachte.

3. 2350 g schweres Kaninchen erhält 0,08 Sublimat per os mit der Magensonde. Nach 1 Stunde läßt es 20 ccm Harn, der frei von Indikan ist und Spuren Eiweiß enthält (offenbar im ersten Beginn der Nierenwirkung des Sublimats sezerniert), ist dann anurisch. Nach 24 Stunden beträgt der Blutharnstoff 2,7 pro mille, nach 48 Stunden 5,06 pro mille, beim Exitus, der nach 72 Stunden eintritt, 6,6 pro mille. Die Indikanämie ist schon nach 24 Stunden ++ und steigt ständig, so daß beim Tode die Reaktion nach Obermeyer noch bei 10facher Verdünnung des Filtrats positiv ist. Es ist dies der einzige Fall, in dem wir schwere blutige Durchfälle verzeichnen konnten. Hier war nun die Hyperindikanämie so kolossal, daß vielleicht auch an eine vermehrte Indikanbildung im Darm bei gehemmter Ausfuhr gedacht werden kann.

Die weiteren Versuche mit Sublimatvergiftungen sind für die Indikanfrage nicht brauchbar, weil das Sublimat subkutan injiziert wurde. Es entstanden dabei Infiltrate und Abszesse, die ihrerseits zur Bildung von Indikan führten.

Chrom.

1. 2059 g schweres Kaninchen erhält, nachdem der Urin während 24stündiger Beobachtung frei von Eiweiß und Indikan gefunden wurde, 0,08 Chromkali subkutan. Keine Abszeßbildung:

	Urin		Blut	
Tag	Albumen	Indikan	Harnstoff $^{0}/_{00}$	Indikan
1.	$1^{1}/_{4}\,^{0}/_{00}$	++	1,10	Ø
2.	$5\,^{0}/_{00}$	++		
3.	anurisch		4,50	+
4.	anurisch			

Am Schluß des vierten Tages Exitus. Blutharnstoff 6,90 pro mille, Blutindikan ++.

Cantharidin.

1. 2228 g schweres Kaninchen erhält 0,005 Cantharidin (1 $^{0}/_{0}$ Lösung in Essigäther) subkutan, keine Abszeßbildung:

	Urin		Blut	
Tag	Albumen	Indikan	Harnstoff $^{0}/_{00}$	Indikan
1.	Ø	Ø		
2.	Spur	++	0,80	Ø
3.	Spur	++		
4.	Ø	++	0,69	Ø
5.	Ø	++		
6.	Ø	+	0,25	Ø
7.	Ø	Ø		
8.	Ø	Ø		

2. 1735 g schweres Kaninchen erhält, nachdem der Urin 3 Tage lang indikanfrei gefunden wurde, 0,004 Cantharidin subkutan, keine Abszeßbildung:

	Urin		Blut	
Tag	Albumen	Indikan	Harnstoff ‰	Indikan
1.	schwach +	Spur?		
2.	ø	ø	0,20	ø
3.	ø	ø		

Am vierten Tage erhält das Tier 0,006 Cantharidin subkutan. Am nächsten Morgen wird es tot aufgefunden. Im Urin fragliche Spuren von Eiweiß, kein Indikan. Im Blut post mortem 0,40 pro mille Harnstoff, kein Indikan.

3. 1995 g schweres Kaninchen erhält, nachdem der Urin während 24 Stunden frei von Indikan gefunden wurde, 0,005 Cantharidin subkutan. Keine Abszeßbildung:

	Urin		Blut	
Tag	Albumen	Indikan	Harnstoff ‰	Indikan
1.	$1\frac{1}{2}$ ‰	ø		
2.	$\frac{1}{2}$ ‰	ø		
3.	1 ‰	ø		
4.	3 ‰	ø	0,50	ø
5.	Spur	ø		
6.	ø	ø		

Aus den eben mitgeteilten Versuchen geht unseres Erachtens deutlich hervor, daß bei mit Oxalsäure, Uran, Sublimat, Chrom und Cantharidin vergifteten Kaninchen eine Indikanurie auftritt, die vorher nicht vorhanden war, bzw. daß eine ganz geringe, mit der Obermeyerschen Probe nicht nachweisbare Indikanurie so stark ansteigt, daß sie mit dieser Probe nachweisbar wird. Dieses Ansteigen der Indikanurie tritt fast ausnahmslos auf, sobald der Blutharnstoff auf 1 pro mille steigt, zuweilen etwas früher, zuweilen etwas später. Der Punkt, bei dem die vermehrte Indikanurie einsetzt, läßt sich bei der zuweilen sehr steil ansteigenden Blutharnstoffkurve nicht immer genau bestimmen, zumal da der wiederholten Blutentnahme beim Kaninchen wegen der geringen Gesamtblutmenge des Tieres natürliche Grenzen gesetzt sind. Jedenfalls tritt aber gleichzeitig mit der Erhöhung des Blutharnstoffes eine vermehrte Indikanbildung auf. Dabei kommt es auch naturgemäß, wie bei jeder Hyperindikanurie, zu einer Erhöhung des Blutindikans, doch ist diese zunächst nicht so beträchtlich, daß sie sich mit der Obermeyer-Tschertkoffschen Mikromethode, wohl aber

mit der Jollesschen Probe, nachweisen läßt. Erst bei weiter zunehmender Niereninsuffizienz steigt dann das Blutindikan zu höheren Werten und schließlich bei schwerer Insuffizienz, besonders natürlich bei völliger Anurie, versiegt die Indikanurie völlig, so daß sich dann zu der vermehrten Indikanbildung eine dauernd zunehmende Indikanretention gesellt. Wir haben es also bei der akuten Urämie der Kaninchen infolge der oben beschriebenen Nierenschädigung zunächst mit einer Mehrbildung von Indikan zu tun, die die Hyperindikanurie und Hyperindikanämie zur Folge hat. Erst später gesellt sich zu der vermehrten Indikanbildung eine Indikanretention, so daß die Verknüpfung beider Ursachen ein weiteres Ansteigen der Hyperindikanämie zur Folge hat.

Es drängt sich nun natürlich die Frage auf, woher das mehrgebildete Indikan stammt. Die Bildung von Indikan im Organismus kann — darüber sind alle Autoren einig — entstehen: 1. enteral durch Fäulnis des per os zugeführten oder aus den Verdauungsdrüsen in den Darm ergossenen Eiweißes, 2. parenteral durch bakteriellen Zerfall von Eiweiß bei Gangrän, Abszessen, jauchigen Eiterungen, putrider Bronchitis usw. Ob eine Indikanbildung auch durch abakteriellen parenteralen Eiweißzerfall zustande kommen kann, ist noch nicht sichergestellt. Schon Jaffé[1]), dem wir die ersten grundlegenden Untersuchungen über Indikanbildung und -ausscheidung verdanken, hat diese Frage erörtert, und die von Senator beobachtete starke Indikanurie bei Karzinomkranken ist vielfach im Sinne einer Indikanbildung aus abakteriell zerfallenem Körpereiweiß gedeutet worden. Harnack und von der Leyen, Moraczewski, Blumenthal, Rosenfeld und Lewin sind auf Grund ihrer Untersuchungen für diese Hypothese eingetreten, während sie von Scholz, P. Mayer, Ellinger und auch von Jaffé als nicht bewiesen angesehen wird. Besonders Magnus-Levy[2]) ist sehr energisch dagegen eingetreten, da es ihm unwahrscheinlich erscheint, daß zerfallendes Körpereiweiß andere Spaltprodukte bilden soll, als es dies bei der Salzsäurespaltung, bei der Trypsinverdauung und der Autolyse tut.

In unserem Falle kommt eine bakterielle parenterale Indikanbildung nicht in Frage. Wir haben die subkutane Injektion besonders schwer löslicher und stark reizender Stoffe (Oxalsäure, Sublimat) möglichst vermieden, und wenn wir subkutane Injektionen

1) Literatur s. bei Neubauer-Huppert, Analyse des Harns 11. Aufl., Bd. II.

2) v. Noorden, Pathologie des Stoffwechsels Bd. I.

machten, sie stets unter allen aseptischen Kautelen ausgeführt. Bildeten sich trotzdem, wie wir es anfangs bei subkutaner Zufuhr von Sublimat oder Oxalsäure beobachteten, Abszesse oder Infiltrate, so haben wir diese Tiere von vornherein aus unseren Versuchen ausgeschaltet und sind dann bei diesen Giften zur intravenösen oder oralen Applikation übergegangen. Es liegt nun die Annahme nahe, daß eine vermehrte Indikanbildung im Darm die Quelle der Hyperindikanurie und Hyperindikanämie sei, weil nämlich ein Teil der von uns benutzten Gifte (Quecksilber, Chrom, Uran) als Schwermetalle im Dickdarm ausgeschieden, hier eine Entzündung der Schleimhaut hervorrufen und auf diesem Wege eine vermehrte Indikanbildung bewirken können. Wir halten diese Annahme für möglich, besonders in vereinzelten Fällen, bei Verabfolgung großer Dosen der lokal reizenden Gifte per os (Sublimatkaninchen 3). Wollte man sie weiter ausführen, so könnte man bei der nicht auf Vergiftung basierenden akuten Urämie des Menschen, für die die Verhältnisse nach unseren bisherigen Erfahrungen ganz analog liegen wie bei den experimentellen Kaninchenephritiden, an die urämische Colitis denken, die ja auch anatomisch der Hg-Colitis sehr ähnelt. Wir haben zwar bei unserem nachgerade sehr reichlichen Urämiematerial die urämische Colitis klinisch und anatomisch recht selten beobachten können, aber es ließe sich immerhin denken, daß es für die vermehrte enterale Indikanbildung einer ausgesprochenen Colitis nicht bedürfe, sondern daß vielleicht klinisch und anatomisch weniger markante Vorstufen derselben genügten. Eine Entscheidung dieser Frage läßt sich unseres Erachtens zur Zeit noch nicht treffen, aber immerhin hat diese Erklärung der vermehrten Indikanbildung für uns doch etwas Unbefriedigendes. Denn erstens findet sich die Indikanurie bei den, parenteral appliziert, den Darm wenig schädigenden Giften Kantharidin und Oxalsäure genau in gleicher Weise wie bei den zur Colitis führenden Giften Sublimat, Uran und Chrom, sobald eine Azotämie auftritt. Zweitens führen oft gleiche Dosen desselben Giftes bisweilen zur Indikanurie, bisweilen nicht, und zwar tritt die Indikanurie eben nur dann auf, wenn eine Azotämie entsteht[1]). Ferner haben wir intra vitam einen durchfälligen oder gar blutigen Stuhl bei den in Frage kommenden Tieren (mit Ausnahme des Sublimatkaninchen 3) nie beobachtet und auch post mortem eine nennenswerte entzündliche

1) Es ist doch auffallend, daß selbst bei wiederholter Sublimatinjektion (Sublimatkaninchen 2), wo sich also die Darmschädigungen häufen, es bei fehlender Azotämie nicht zur Indikanurie kommt, sondern diese eben immer nur auftritt, sobald der Blutharnstoff ansteigt.

Veränderung des Dickdarms nicht feststellen können. Ferner ist hervorzuheben, daß als wesentlichste Quelle der Indikanbildung nicht der Dickdarm, sondern der Dünndarm in Frage kommt, und daß schließlich die angewandten Gifte meist stark bakterizid wirken und also durch Vernichtung der Darmflora die Indikanbildung eher herabsetzen als vermehren müßten. So gelang es auch Baumann[1]), bei Hunden durch große Kalomelgaben den Harn indikanfrei zu machen.

Um dieser Frage aber noch weiter nachzugehen, habe ich mehreren Kaninchen das Gift per os (Magensonde) zugeführt, weil auf diese Weise, wenn die reizende Substanz den ganzen Magen-Darmtraktus passiert, die Entzündung der Schleimhaut naturgemäß stärker sein muß, als bei subkutaner oder intravenöser Applikation. Ich wählte dabei mittlere Dosen, um einerseits einen möglichst großen Schleimhautreiz zu setzen, andererseits das Auftreten einer Azotämie wie bei Sublimatkaninchen 3 zu vermeiden. Ich gebe diese Versuche im Folgenden wieder:

1. 1995 g schweres Kaninchen, dessen Harn indikanfrei war, erhält 0,1 Oxalsäure in Wasser gelöst per os. Es tritt keine Albuminurie auf, keine Indikanurie, keine Durchfälle. Das Tier bleibt gesund. Blutharnstoff 2 Tage nach der Vergiftung 0,2 pro mille.

2. 1900 g schweres Kaninchen, dessen Harn bei mehrtägiger Beobachtung indikanfrei war, erhält 0,04 Chromkali in reichlich Wasser gelöst per os. Es tritt eine geringe, schnell wieder vorübergehende Albuminurie auf, keine Indikanurie. Blutharnstoff bleibt normal. Keine Durchfälle. Das Tier bleibt gesund.

3. 3840 g schweres Kaninchen, dessen Urin bei zweitägiger Beobachtung indikanfrei war, erhält 0,04 Sublimat mit der Magensonde. Keine Albuminurie, keine Indikanurie. Blutharnstoff 2 Tage nach der Vergiftung 0,40.

4. 1905 g schweres Kaninchen erhält 0,2 Oxalsäure in Wasser gelöst per os. Keine Albuminurie, keine Indikanurie, Blutharnstoff bleibt normal.

Trotz starker Darmreizung trat also bei diesen Tieren keine Hyperindikanurie auf, eben weil die Azotämie ausblieb. Es verliert damit also die Annahme, daß die Reizung der Darmschleimhaut die Ursache der Hyperindikanurie sei, viel an Wahrscheinlichkeit.

Auf Grund der vorstehenden Untersuchungen und Überlegungen scheint uns also die Annahme einer bakteriell enteral bedingten vermehrten Indikanbildung als Quelle für die Hyperindikanurie und Hyperindikanämie nicht befriedigend. Nun werde ich in einer dem-

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 10, S. 123.

nächst erscheinenden gemeinschaftlichen Arbeit mit Machwitz über den Stickstoffwechsel der Nephritiker beweisen können, daß bei der echten akuten Urämie (Azotämie), sowohl beim Menschen als auch in diesen Tierversuchen, ein vermehrter toxischer Eiweißzerfall aus den Stoffwechseluntersuchungen unbedingt angenommen werden muß, wie dies von Widal und seinen Schülern schon seit langem geschieht[1]). Bei Berücksichtigung dieser Tatsache erscheint nun die Annahme äußerst verlockend, daß der mehrgebildete Harnstoff und das mehrgebildete Indikan beide mit dem Zerfall des Körpereiweißes in Zusammenhang stehen, eine Anschauung, die bei unseren dürftigen Kenntnissen über die intermediären Stoffwechselprodukte im normalen und besonders im pathologischen Stoffwechsel zwar bisher nicht bewiesen ist, aber auch nicht mit Sicherheit widerlegt werden kann. Unsere Versuche über Mehrbildung von Indikan bei Eiweißzerfall infolge anderer Intoxikationen (Phosphor, Arsen) und Autointoxikationen (Coma diabeticum, maligne Tumoren) haben bisher noch zu keinem eindeutigen Resultat geführt. So trat bei mit Phosphor vergifteten Kaninchen einmal bei normalem Blutharnstoff eine vorübergehende leichte Indikanurie auf, ein zweites Mal wurde sie vermißt. Ich möchte hinzufügen, daß die Verhältnisse der Indikanausscheidung bei der akuten Urämie des Menschen in den wenigen Fällen, die wir beobachtet haben, seitdem wir auch auf die Indikanurie genauer achten, ein den Tierversuchen durchaus paralleles Verhalten zeigen. Nur sind die Verhältnisse hier insofern verwickelter, als die physiologische Indikanurie beim Menschen stärker ist als beim Kaninchen und unsere quantitativen Indikanbestimmungen doch noch immer recht ungenau sind.

Wir glauben uns also zu der Annahme berechtigt, daß bei der akuten Urämie, sei es infolge akuter Glomerulonephritis, sei es infolge einer Nierenerkrankung durch Vergiftung, ein Zerfall von Körpereiweiß statt hat, bei dem es gleichzeitig zu einer vermehrten Indikanbildung vielleicht im Darm, wahrscheinlicher im intermediären Stoffwechsel

1) Diese Tatsache, daß bei der Urämie Körpereiweiß (Niereneiweiß?) zerfällt, hat vielleicht Berührungspunkte mit der alten Hypothese Ascolis von den Nephrolysinen, die ihrerseits wieder mit den neueren Vorstellungen Abderhaldens in Zusammenhang gebracht werden kann. Es findet sich übrigens im Blute der Azotämiker neben der Hyperindikanämie auch eine Vermehrung anderer Eiweißspaltprodukte, worauf auch schon Obermeyer und Popper aufmerksam gemacht haben. Ich fand besonders eine Vermehrung solcher abiureter Körper, die die Xanthoprotein-Reaktion, die Reaktion von Adamkiewicz und die Millonsche Reaktion geben.

kommt. Es fragt sich nun, ob die Erhöhung des Rest-N- oder Harnstoffspiegels im Blut und die vermehrte Indikanbildung koordiniert sind, ob beide gleichzeitig auf denselben Reiz hin erfolgen, oder ob die eine Erscheinung durch die andere bewirkt wird.

Um dieser Frage näher zu kommen, haben wir bei nierengesunden Kaninchen eine vorübergehende künstliche Azotämie erzeugt, indem wir sie plötzlich mit großen Harnstoffdosen überlasteten. Wir führten anfangs den Harnstoff in 50%iger Lösung subkutan zu, gingen aber bald zur stomachalen Applikation mit der Magensonde über, weil wir bei der Injektion dieser hochkonzentrierten Lösung zuweilen Infiltrate und Abszesse auftreten sahen, die ihrerseits für die Entstehung einer etwa auftretenden Indikanurie in Frage kommen konnten. Wir gingen also so vor, daß wir 10 oder 20 ccm (in einzelnen Fällen auch mehr) einer 50%igen Harnstofflösung durch die Magensonde einführten. Es zeigte sich danach eine Erhöhung des Blutharnstoffs auf etwa 2 pro mille (10 ccm) bzw. 3—4 pro mille (20 ccm), der sein Maximum nach etwa $2^1/_2$ bis 6 Stunden erreichte und im Laufe von 24 Stunden meist völlig zur Norm abgefallen war. Auch die N-Ausscheidungskurve im Urin bewies, daß über 90% des zugeführten N in 24 Stunden durch die Nieren ausgeschieden waren. Nur bei noch größeren Dosen und täglich wiederkehrender Überlastung des Tieres mit Harnstoff zeigte sich die Niere ihrer vermehrten Aufgabe nicht gewachsen (besonders bei Beschränkung der Flüssigkeitszufuhr), und das Tier ging an zunehmender Azotämie zugrunde, indem es Bluthamstoffwerte bis über 11 pro mille (!) zeigte. Nebenbei sei bemerkt, daß die Tiere bei Bluthamstoffwerten über 5 pro mille meist eine auffallend vertiefte und bis zur Hälfte des Normalen verlangsamte Atmung zeigten, die ganz der großen Kußmaulschen Atmung entsprach, die wir vom Coma diabeticum und uraemicum des Menschen kennen.

Harnstoffvergiftungen.

1. 3050 g schweres Kaninchen erhält 23 ccm einer 50%igen Urea-Lösung subkutan:

Tag	Urea-Zufuhr	Urin		Blut	
		Albumen	Indikan	Harnstoff ‰	Indikan
1.	11,5 g subkutan	Spur	ø	6 Std. post inj. 3,80	ø
2.	17,5 g subkutan	schwach	schwach +	—	—
3.	—	ø	++	24 Std. post inj. 6,50	ø

Tag	Urea-Zufuhr	Urin		Blut	
		Albumen	Indikan	Harnstoff ‰	Indikan
4.	10 g subkutan	ø	++	—	—
5.	7,5 g subkutan	20 Minuten nach der Injektion kurz ante mortem getötet		20 Minuten post inj. 11,18	ø

2. 2360 g schweres Kaninchen erhält 40 ccm einer 50%igen Urea-Lösung per os. 2 Stunden darauf Exitus. Im Urin kein Indikan. Im Blut 10 pro mille Harnstoff, kein Indikan.

Diese nur 2 Stunden ertragene Azotämie genügte also, trotz ihrer abnormen Höhe, wegen der kurzen Dauer der Einwirkung nicht, eine vermehrte Indikanbildung zu veranlassen.

3. 2632 g schweres Kaninchen erhält 10 ccm einer 50%igen Urea-Lösung per os, nachdem an 2 Vortagen der Urin frei von Eiweiß und Indikan war. Darauf keine Indikanurie, Blutharnstoff am nächsten Morgen normal (0,50 pro mille), kein Blutindikan machweisbar. Am zweiten Tage 20 ccm einer 50%igen Urea-Lösung per os, darauf im Urin Indikan +, am dritten Tage ++, am vierten Tage Ø. Blutharnstoff 20 Stunden nach Eingabe des Harnstoffs 0,55 pro mille.

Nunmehr erhielt das Tier 7 Tage lang täglich 10 ccm der 50%igen Urea-Lösung, die es gut ausschied, so daß der Blutharnstoff am Morgen nach der Fütterung normal war (0,20 pro mille). Es trat keine Indikanurie auf. Am achten und neunten Tage wurden je 15 ccm der Lösung eingeführt. Auch jetzt entstand keine Indikanurie.

Nach mehreren Tagen erhielt das Tier wieder 2 Tage lang je 15 ccm der Lösung per os. Als wieder keine Indikanurie auftrat, wurden am dritten Tage 20 ccm der Lösung gegeben. Nun enthielt der Urin des dritten Tages Indikan schwach +, der des vierten Indikan + (ohne neue Urea-Zufuhr), der des fünften und der folgenden Tage Indikan Ø.

Eine Woche später erhielt das Tier wieder 20 ccm per os. Keine Indikanurie. 2 Tage später wurden 10 ccm, am nächsten Tage 20 ccm, am übernächsten Tage wieder 20 ccm per os verabfolgt, ohne daß Indikanurie auftrat. 2 Tage darauf erhielt das Tier 30 ccm mit dem gleichen negativen Erfolg. Weitere 2 Tage später wurden 40 ccm verabfolgt, 45 Minuten darauf Exitus unter Krämpfen.

Warum bei diesem Tier, das anfangs auf die Urea-Zufuhr von 10 g prompt mit einer Indikanurie reagierte, später auch bei höheren Dosen keine Indikanurie mehr auftrat, können wir nicht erklären. Vielleicht muß man an eine Gewöhnung des Organismus denken. Die Resorption der Urea-Zulage war jedenfalls nicht gestört, da in allen Versuchen mindestens 90% des mehr zugeführten N im Urin ausgeschieden wurde.

4. 1650 g schweres Kaninchen erhält, nachdem der Urin 6 Tage lang frei von Indikan war, 20 ccm einer 50%igen Urea-Lösung per os. Keine Indikanurie. Am nächsten Tage werden 25 ccm der Lösung gegeben, darauf im Urin Indikan +. 2 Tage später erhält das Tier 30 ccm per os, keine Indikanurie. Am nächsten Tage wieder dieselbe Dosis, ohne

daß Indikanurie auftritt. Wir sehen hier also ein ähnliches Verhalten wie beim vorigen Tier.

5. 2050 g schweres Kaninchen erhält, nachdem der Urin 1 Tag lang indikanfrei war, 10 ccm der Urea-Lösung per os. Keine Indikanurie. Am nächsten Tage auch auf 20 ccm keine Indikanurie. Einige Tage später tritt bei Verabfolgung von 25 ccm 1 Tag lang eine Spur Indikan im Urin auf.

6. 1760 g schweres Kaninchen erhält, nachdem der Urin 3 Tage lang indikanfrei war, 20 ccm der Harnstofflösung per os. Darauf im Urin Indikan +. Am folgenden Tage wieder 20 ccm per os, im Urin Indikan ++. Noch am folgenden Tage schwach positive Indikanurie ohne neue Harnstoffzufuhr, dann kein Indikan mehr im Urin.

Einige Tage darauf erhält das Tier 10 ccm der Lösung per os. Darauf im Urin Spuren Indikan, die am folgenden Tage wieder verschwunden sind.

7. 2660 g schweres Kaninchen erhält, nachdem der Urin 3 Tage vorher indikanfrei war, 10 ccm der Lösung per os. Keine Indikanurie. Am folgenden Tage 20 ccm per os, im Urin Spur Indikan. Am nächsten Tage nach 20 ccm wieder Spur Indikan. Dann keine Indikanurie mehr bei Absetzen der Urea-Zufuhr.

8. Etwa 4000 g schweres Kaninchen erhält, nachdem der Urin 2 Tage lang indikanfrei war, 30 ccm der Lösung per os. Keine Indikanurie. Am nächsten Tage wieder 30 ccm per os. Jetzt Indikanreaktion im Urin +, dann, nach Absetzen der Urea-Zufuhr, 0.

Aus den vorstehenden Versuchen geht folgendes hervor:

Wenn man bei Kaninchen eine vorübergehende künstliche Azotämie ohne Schädigung der Nieren durch übermäßige Harnstoffzufuhr erzeugt, tritt in der Mehrzahl der Fälle eine vorher nicht nachweisbare Indikanurie auf. Die Menge des dazu erforderlichen Harnstoffs schwankt etwas, im Allgemeinen sind bei einem etwa 5 Pfd. schweren Tier etwa 10 g Harnstoff erforderlich; es entsteht dabei eine einige Stunden anhaltende Azotämie von ungefähr 3—4 pro mille Blutharnstoff, die am nächsten Tage wieder abgeklungen ist. Zuweilen tritt die Indikanurie erst am nächsten Tage bei Wiederholung der gleichen Dosis auf, zuweilen läßt sie sich auch dadurch erzielen, daß man am ersten Tage 5, am zweiten Tage 10 g Harnstoff zuführt; einzelne Tiere reagieren sogar schon auf einmalige Zufuhr von 5 g Harnstoff mit Indikanurie. Worauf dieses verschiedene Verhalten der einzelnen Tiere beruht, ließ sich bisher nicht ermitteln. Für das Zustandekommen der Indikanurie scheint jedenfalls ein mehr als zweistündiges Bestehen der Azotämie erforderlich zu sein, da bei dem zweiten Tier trotz höchster Azotämie, die aber nur 2 Stunden ertragen wurde, keine Indikanurie auftrat. In der geringeren Zahl der Fälle ließ sich trotz

reichlichster Urea-Zufuhr keine vermehrte Indikanausscheidung bewirken, insbesondere ist auffallend, daß dasselbe Tier anfangs auf die Urea-Zufuhr mit Indikanurie reagierte, später nicht mehr. Man muß hier vielleicht an eine Gewöhnung des Organismus an den erhöhten Harnstoffspiegel denken. Als wichtig möchten wir noch hervorheben, daß eine wesentliche Erhöhung des Blutindikans, die sich mit der Obermeyer-Tschertkoffschen Mikromethode nachweisen ließ, nicht vorhanden war, daß aber geringere Erhöhungen, wie sie sich mit der Jollesschen Probe nachweisen lassen, vorkommen, wie dies bei jeder vermehrten Indikanurie eintreten wird. Wir konnten bei stärkerer Indikanurie noch in 2,5 ccm Serum (5 ccm Serum-Trichloressigsäurefiltrat) mit der Jollesschen Probe nachweisen.

Es ergibt sich also aus diesen Versuchen ein weiteres Resultat: Wir hatten vorhin gesehen, daß die Azotämie bei der akuten Nephritis von einer gewissen Höhe an mit vermehrter Indikanbildung einhergeht. Nunmehr können wir feststellen, daß diese vermehrte Indikanbildung auch dann in der Mehrzahl der Fälle auftritt, wenn man eine Azotämie ohne Nierenschädigung hervorruft. In beiden Fällen kommt es zunächst zu einer vermehrten Indikanausscheidung im Urin (außer bei Anurie), wobei das Blutindikan nur wenig, entsprechend der Hyperindikanurie, ansteigt. Bei der Azotämie mit Störung der Nierenfunktion kommt nun das Retentionsmoment hinzu, das mehrgebildete Indikan wird bei zunehmender Niereninsuffizienz mehr und mehr im Blut zurückgehalten, und immer weniger gelangt in den Urin. Infolgedessen erreicht die Hyperindikanämie höhere, mit der Obermeyer-Tschertkoffschen Methode faßbare Werte. Bei der Azotämie ohne Niereninsuffizienz bleibt die mit dieser Probe nachweisbare Hyperindikanämie aus, das mehrgebildete Indikan passiert nur das Blut von seiner Bildungsstätte bis zu den Nieren und wird hier in den Urin ausgeschieden. Die vermehrte Indikanbildung ist aber beiden Formen der Azotämie gemeinsam und es hat demnach den Anschein, daß die Erhöhung des Bluthamstoffs gewissermaßen aktiv an der vermehrten Indikanbildung beteiligt ist, daß also die vermehrte Indikanbildung und damit auch die Hyperindikanämie eine Folge der Azotämie ist. Die Frage, wo die vermehrte Indikanbildung statt hat, läßt sich auch in diesem Falle unseres Erachtens nicht mit Sicherheit entscheiden. Man könnte vielleicht daran denken, daß bei der Azotämie mit und ohne Nierenschädigung in der Leber,

der nach den Untersuchungen von Gautier und Hervieux[1]) eine wichtige Rolle bei der Oxydation des Indols zum Indoxyl zukommt, auf den Reiz des azotämischen Blutes hin eine pathologische Indikanbildung oder Indikanmehrbildung stattfindet, und daß das mehrgebildete Indikan von hier aus in den Kreislauf gelangt. Zur Beantwortung dieser Frage sind noch weitere Untersuchungen (Durchblutung überlebender Leber mit azotämischem Blut) erforderlich. In der Galle solcher künstlich azotämisch gemachter Kaninchen konnten wir jedenfalls kein Indikan nachweisen.

Es lag nun ferner die Frage nahe, ob die Hyperindikanurie infolge künstlicher Rest-N-Erhöhung bei nierengesunden Tieren eine spezifische Wirkung des Harnstoffs ist, oder ob sie in gleicher Weise auftritt, wenn man den Rest-N statt durch Harnstoff durch andere einfach gebaute N-haltige Körper ansteigen läßt. Wir haben auch zur Beantwortung dieser Frage einige Versuche unternommen und einige Tiere mit Ammoniumsalzen (Ammoniumchlorid und Ammoniumzitrat) überlastet. Diese Versuche sind bisher daran gescheitert, daß die Tiere die für diesen Zweck erforderliche Dosis nicht vertrugen, sondern kurze Zeit nach der Vergiftung unter Krämpfen eingingen. Wir müssen also diese Frage zunächst noch offen lassen.

Wir haben uns bei den vorstehenden Untersuchungen absichtlich auf die akute Urämie und auf die experimentelle Urämie der Kaninchen beschränkt. Bei der akuten Urämie des Menschen, sei es infolge Vergiftungen (Hg, Oxalsäure), sei es infolge einer akuten Glomerulonephritis, scheinen die Verhältnisse, soweit wir bis jetzt sehen, aber durchaus analog zu liegen. Wie es sich mit der Hyperindikanämie bei chronischen Nephritiden verhält, können wir auf Grund unserer bisherigen Versuche noch nicht entscheiden. Es scheint, als ob hier die Indikanretention eine wesentlichere Rolle für das Zustandekommen der Hyperindikanämie spielt als die Indikanmehrbildung, die aber anscheinend auch statt hat. Der Lösung dieser Frage soll durch weitere Untersuchungen näher getreten werden.

Zusammenfassung.

1. Es wird an der Hand von experimentellen Nierenschädigungen bei Kaninchen gezeigt, daß der bei der akuten Azotämie auftretenden Hyperindikanämie eine vermehrte Indikanurie vorausgeht, daß es sich also bei dieser Hyperindikanämie zunächst nicht um vermehrte Indikanretention, sondern um ver-

---

1) Journ. de physiol. et pathol. gen. Bd. 9, S. 593.

mehrte Indikanbildung handelt. Erst bei weiter fortschreitender Niereninsuffizienz kommt auch eine zunehmende Retention zu der vermehrten Bildung hinzu.

2. Es wird die Frage besprochen, ob diese vermehrte Indikanbildung im Darm oder im intermediären Stoffwechsel vor sich geht. Eine sichere Entscheidung dieser Frage läßt sich zur Zeit nicht treffen, jedoch scheinen die bisher vorliegenden Tatsachen mehr in dem Sinne einer intermediären Indikanbildung zu sprechen. Vielleicht kann die Leber als Ort dieser Mehrbildung angesehen werden.

3. Es wird gezeigt, daß auch die künstliche Azotämie durch Harnstoffzufuhr bei nierengesunden Kaninchen meist zu einer Hyperindikanurie, d. h. also zu einer vermehrten Indikanbildung führt. Eine stärkere Hyperindikanämie bleibt hier wegen fehlender Indikanretention aus.

4. Es ist infolgedessen wahrscheinlich, daß die Azotämie in ursächlichem Zusammenhang mit der Hyperindikanämie steht, in dem Sinne, daß die Azotämie die vermehrte Indikanbildung anregt.

XIV.

Aus dem pharmakologischen Institut der Wiener Universität.

Zur Kenntnis der Wirkung des Magnesiums auf die Körpertemperatur.

Von

Privatdozent Dr. **Julius Schütz.**

Vor einiger Zeit[1]) habe ich gleichzeitig mit einer Reihe von anderen Versuchen mitgeteilt, daß während der Magnesiumnarkose die Körpertemperatur eine tiefe Senkung erfährt. Bereits die damals mitgeteilten Beobachtungen wiesen darauf hin, daß die durch Magnesium bewirkte Temperatursenkung zum Teil eine primäre, d. h. nicht eine Folge allgemeiner Narkose ist.

Die mitzuteilenden Versuche, aus einer größeren Zahl gleichartig verlaufener entnommen, sind geeignet für diese Auffassung weitere Stützen zu bieten.

I. Über die Art der Temperatursenkung bei der Magnesiumvergiftung.

Versuch 1.

Kaninchen, 1700 g.

10,13	Uhr	Temperatur 38,9.			
10,15	»	Injektion von 4 ccm 20 %iger $MgCl_2$-Lösung.			
10,38	»	Temperatur	37,9	(keine	Symptome).
11,27	»	»	37,8,	»	»
12,00	»	»	38,2,	»	»
12,30	»	»	38,2,	»	»
12,52	»	»	38,7,	»	»

1) Sitzung der morphologisch-physiologischen Gesellschaft zu Wien am 2. März 1914.

Versuch 2.

Kaninchen, 1700 g.

9,54	Uhr	Temperatur 38,75.
9,56	»	Injektion von 3 ccm 25 %iger $MgSO_4$-Lösung.
10,23	»	Temperatur 38,1 (keine Symptome).
10,43	»	» 37,8 » »
11,02	»	» 38,1 » »
11,55	»	» 38,7 » »
11,57	»	Injektion von 3 ccm 25 %iger $MgSO_4$-Lösung.
12,50	»	Temperatur 37,9 (keine Symptome).

Versuch 3.

Kaninchen, 1700 g.

10,12	Uhr	Temperatur 39,0.
10,14	»	Injektion von 8 ccm 20 %iger $MgCl_2$-Lösung.
10,35	»	Temperatur 37,7 (mäßige Parese der Extremitäten, bleibt nicht auf dem Rücken).
10,48	»	» 36,9 (tiefe Narkose, Kornealreflex spurweise angedeutet).
11,15	»	» 35,5 (Status idem).
12,15	»	» 35,2 (ganz munter, keine Parese).
12,35	»	» 36,5.
12,50	»	» 37,0.
3,20	»	» 39,1.

Aus diesen Versuchen ergibt sich:

1. Die Temperatursenkung tritt bei schlafmachenden Dosen bereits zu einer Zeit ein, wo das Tier nur teilweise paretisch, aber noch vollkommen wach ist.

2. Die Temperatursenkung überdauert die Narkose- und Lähmungssymptome um einige Zeit (bis zu 1—2 Stunden).

3. Die Temperatursenkung tritt auch bei Dosen ein, welche nur Parese und keine Narkose oder auch überhaupt keine sonst erkennbaren Narkosesymptome verursachen.

4. Die Temperatursenkung ist demnach das erste nachweisbare Symptom der Magnesiumwirkung.

5. Die Intensität des Temperaturabfalles scheint in einem gewissen Verhältnis zu der Intensität der folgenden Lähmungssymptome zu stehen. Da die Temperatursenkung das am besten meßbare und das wenigstens bei Kaninchen zu allererst auftretende Symptom der Magnesiumnarkose ist, so könnte vielleicht ein Verfolgen der Temperaturkurve bei der Magnesiumbehandlung des Tetanus eine vorsichtigere und ungefährliche Dosierung des Magnesiums ermöglichen.

II. Über den Einfluß des Kalziums auf die temperatursenkende Wirkung des Magnesiums.

In der oben erwähnten Publikation habe ich mitgeteilt, daß, wenn ein in Magnesiumnarkose befindliches Tier durch Kalzium wieder aufgeweckt wird, die Körpertemperatur auch nach dem Erwachen recht lange (bis zu 3 Stunden) nicht zur Norm zurückkehrt, ja manchmal sogar ein weiteres Sinken zeigen kann. Es wirkte demnach das Kalzium in dieser einen Beziehung nicht wie sonst antagonistisch gegenüber dem Magnesium, sondern eher synergistisch. Die Herabsetzung der Körpertemperatur durch Kalzium ist denn auch bereits von H. Freund[1]) sowie W. Wiechowski[2]) angegeben worden. Die nachfolgenden Versuche dienten der Gewinnung weiterer einschlägiger Daten.

Versuch 4.

Kaninchen, 1800 g.

10,03	Uhr	Temperatur	39,3.
10,04	»	Injektion von 10 ccm 10 %iger $CaCl_2$-Lösung.	
10,38	»	Temperatur	38,9.
11,10	»	»	38,7.
11,45	»	»	39,0.
11,45	»	Injektion von 8 ccm 20 %iger $MgCl_2$-Lösung.	
12,10	»	Temperatur	38,8.
12,45	»	»	38,5.
1,05	»	»	38,5.
3,35	»	»	39,3.

Versuch 5.

Kaninchen, 1600 g.

9,26	Uhr	Temperatur	39,1.
9,28	»	Injektion von 10 ccm 10 %iger $CaCl_2$-Lösung.	
9,55	»	Temperatur	38,2.
10,35	»	»	37,9.
11,15	»	»	37,9.
11,43	»	»	37,3 (Injektion von 10 ccm 20 %iger $MgCl_2$-Lösung).
12,09	»	»	37,1.
12,40	»	»	36,6.
1,04	»	»	36,7.
4,45	»	»	38,1.

1) H. Freund, Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie Bd. 65, S. 225.

2) W. Wiechowski, Prager med. Wochenschrift 1913; s. auch E. Starkenstein, dieses Archiv Bd. 77, S. 45.

Versuch 6.

Kaninchen 53, 1500 g.

9,45 Uhr	Temperatur 39,5.	
9,48 »	Injektion von 5,5 ccm 10 % iger $CaCl_2$-Lösung.	
10,40 »	Temperatur 39,2.	
12,13 »	» 39,1.	
12,44 »	» 38,95.	

Kaninchen 77, 1750 g.

9,55 Uhr	Temperatur 39,0.
9,57 »	Injektion von 5 ccm 10 % iger $CaCl_2$-Lösung.
9,58 »	» » 5 » 25 % iger $MgSO_4$-Lösung.
10,53 »	Temperatur 36,3.
12,04 »	» 37,0.
12,49 »	» 37,5.

Kaninchen 65, 1050 g.

10,20 Uhr	Temperatur 39,0.
10,22 »	Injektion von 5 ccm 25 % iger $MgSO_4$-Lösung.
10,52 »	Temperatur 37,7.
11,02 »	Einknicken der Extremitäten, bleibt nicht auf dem Rücken.
11,25 »	Temperatur 37,0 (Status idem).
11,57 »	» 36,7 (keine Symptome).
12,38 »	» 37,4.

Aus diesen Versuchen ergibt sich:

Das Kalzium verhindert nicht die temperatursenkende Wirkung des Magnesiums — im Gegenteil ist in manchen Fällen der Kombination Kalzium-Magnesium die Temperatursenkung eine so starke, daß eine Summation der thermischen Wirkungen des Kalziums und Magnesiums wahrscheinlich wird. Es ist zu beachten, daß bei diesen Versuchen trotz tiefer Temperatursenkung weder Narkose noch Lähmungen auftraten: ein deutlicher Beweis von der spezifisch temperatursenkenden, d. h. also antipyretischen Wirkung des Magnesiumsalzes.

III. Einige Wechselwirkungen zwischen Magnesium und Tetrahydronaphthylamin.

Versuch 7.

Kaninchen, 1750 g.

9,52 Uhr	Temperatur 38,8.	
9,55 »	Injektion von 7 ccm	25 %iger $MgSO_4$-Lösung.
9,57 »	» » 3 »	3 %iger Tetrahydronaphthylamin-Lösung (subkutan).
10,43 »	Temperatur 38,2	(Parese der Extremitäten, Kornealreflexe angedeutet, Tachypnoe).
11,00 »	» 37,4	(Kornealreflexe fehlen, Atmung hier und da etwas krampfhaft).
11,30 »	» 36,5	(sitzt aufrecht, bleibt nicht auf dem Rücken).
12,00 »	» 36,0	(Unruhe, Schwäche der unteren Extremitäten, läuft nicht davon).
12,30 »	» 36,7	(keine ausgesprochenen Symptome).

Versuch 8.

Kaninchen 77, 1750 g.

9,57 Uhr	Temperatur 39,0.	
10,00 »	Injektion von 2 ccm	Tetrahydronaphthylamin-Lösung (3 %ig) subkutan.
10,32 »	Temperatur 39,2	(mäßige Unruhe).
11,45 »	» 39,7	» »
12,18 »	» 40,0	» »
12,54 »	» 39,9.	

Kaninchen 91, 1700 g.

9,50 Uhr	Temperatur 39,3.	
9,51 »	Injektion von 5 ccm	25 %iger $MgSO_4$-Lösung.
9,53 »	» » 2 »	Tetrahydronaphthylamin-Lösung (wie oben).
10,38 »	Temperatur 38,8	(Schwäche der Extremitäten, bleibt nicht auf dem Rücken).
11,40 »	» 38,8	(keine Symptome).
12,10 »	» 38,9	» »
12,50 »	» 39,0	» »

Versuch 9.

Kaninchen, 1850 g.

9,51	Uhr	Temperatur 39,5.
9,53	»	Injektion von 10 ccm 25 %iger $MgSO_4$-Lösung.
10,08	»	Temperatur 38,7 (etwas Schwäche der Extremitäten, sonst keine Symptome).
10,36	»	» 37,8 (tiefe Narkose).
10,50	»	» 36,6 » »
10,52	»	Injektion von 0,4 ccm 0,5 %iger Tetrahydronaphthylamin-Lösung intravenös.
10,55	»	idem.
10,58	»	»
11,02	»	»
11,04	»	»
11,08	»	Temperatur 36,0.
11,10	»	1 ccm Tetrahydronaphthylamin-Lösung (wie oben).
12,00	»	sitzt aufrecht, Extremitäten noch schwach.
12,25	»	Temperatur 35,5 (ziemlich somnolent).
1,00	»	» 36,5 (keine Symptome).
3,15	»	» 39,0 » »

Die Versuche zeigen, daß die narkotische Magnesiumwirkung auf das Wärmzentrum gegenüber der erregenden des Tetrahydronaphthylamins überwiegt und sie nicht zustande kommen läßt.

XV.

Aus dem pharmakologischen Institut in Zürich.

Eine weitere Methode zur Prüfung der Lungenzirkulation.

Von

E. Anderes und **M. Cloetta.**

(Mit 3 Figuren.)

Wir haben uns in den letzten Jahren bemüht besseren Aufschluß zu erhalten über die Lungenzirkulation. Zu diesem Zwecke war eine Methode ausgearbeitet worden[1]), die gestattete, den Druck in der Carotis und der Pulmonalis zu messen und gleichzeitig das Gesamtvolumen der respiratorisch ruhiggestellten, aber mit O_2 genügend versorgten Lunge zu messen und die pulsatorischen Schwankungen der letzteren zu registrieren. Damit schien zunächst die Grenze des Möglichen in bezug auf die direkten hydrodynamischen Messungen erreicht zu sein, da das Einschalten einer Stromuhr vorläufig technisch unmöglich ist. Die erwähnte Methode hat uns denn auch in physiologischer, pharmakologischer und pathologischer Hinsicht mancherlei Aufklärung und Anregung gebracht. Immerhin war es aber nur eine Methode, deren Ergebnisse eventuell mehr als eine Deutung zulassen konnten, je nach dem Standpunkt des betreffenden Forschers. Es erschien daher wünschenswert, die so gewonnenen Resultate auf ihre absolute Richtigkeit zu kontrollieren und neue Fragestellungen zu ermöglichen dadurch, daß man noch einen weiteren Index zur Beurteilung der Lungenzirkulation suchte. Da, wie bereits erwähnt, in bezug auf die direkte Registrierung der Lungendurchblutung das technich Mögliche mit der oben erwähnten Methode erreicht schien, so blieb noch der Bearbeitung offen die spezifische Funktions-

1) M. Cloetta, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 63, S. 147; Bd. 66, S. 409; Bd. 70, S. 407.

prüfung der Lunge in ihrer Abhängigkeit von der Zirkulation, womit ein weiteres Kriterium für die letztere gewonnen werden konnte. Wie wir aus der Urinsekretion unter Berücksichtigung von Druck in der Arterie und Nierenvolumen weiteren Aufschluß erhalten über die Zirkulationsänderungen im Organ, in noch viel höherem Maße mußte die Bestimmung der O_2-Absorption im Alveolarraum uns eine wertvolle indirekte Ergänzung zu den oben erwähnten direkten Messungen der Lungenzirkulation ergeben. Da das Hämoglobin sich fast zu 100% mit O_2 in den Alveolen sättigt, so ist die in einer bestimmten Zeit die Lunge durchströmende Blutmenge maßgebend für die in derselben Zeit aufgenommene Menge an Sauerstoff bei konstanten übrigen Verhältnissen. Allerdings sind die hierfür aufzustellenden technischen Forderungen nicht leicht zu erfüllen, weil ja die erwähnten bisherigen Methoden: Messung des Druckes in der Carotis und Pulmonalis, Plethysmographie der respiratorisch ruhiggestellten und mit O_2 versorgten Lunge gleichzeitig beibehalten werden mußten; denn es handelte sich ja um eine Kontrolle der mit dieser Technik bisher erhaltenen Resultate. Theoretisch haben wir den zu diesem Ziel führenden Weg auf Grund folgender Überlegungen gefunden:

Bei einer bestimmten und sich absolut gleichbleibenden Inspirationsstellung der Lunge und bei ganz konstanter Durchblutungsgröße derselben, muß die alveoläre O_2-Resorption ebenfalls eine ganz gleichmäßige sein, wenn keine Änderung im Zellchemismus des Körpers eintritt. Daraus folgt, daß bei gleichbleibendem Lungenvolumen und bekannter gleichmäßiger Zufuhr von O_2 Veränderungen in der Resorption des letzteren innerhalb einer kürzeren Beobachtungszeit nur bedingt sein können durch Änderungen in der Lungenzirkulation.

Schwieriger als diese ja leicht zu formulierende theoretische Grundlage gestaltete sich aber die technische Ausführung des auf ihr ruhenden Verfahrens. Es mußte erstens bei einer bestimmten Inspirationsstellung der Lunge die O_2-Zufuhr so fein geregelt werden können, daß sie genau der durch die momentane Durchblutung bedingten Resorptionsgröße entsprach, weil nur so das Lungenvolumen ganz konstant erhalten werden konnte; zweitens mußte jede Änderung in der Resorption des O_2 graphisch zum Ausdruck gebracht werden können. Das war nur möglich dadurch, daß zwischen O_2-Quelle und O_2-Resorptionsstätte ein ganz geschlossenes System bestand, dessen Druckschwankungen aufgeschrieben wurden. Am schwierigsten zu erfüllen war hierbei die Forderung, daß in das geschlossene Tracheal-Alveolarsystem der O_2 unter stets gleichem Druck und in genau der Menge eingeleitet wurde, daß er bei der augenblicklichen Durch-

blutungsgröße der Lunge restlos resorbiert wurde. Hierbei war ferner noch dafür zu sorgen, daß der Überschuß an ausgeschiedener CO_2 entfernt wurde. Unter diesen Voraussetzungen war dann zu erwarten, daß Druck und Volumen im Gassystem der Lunge wenigstens für einige Zeit ganz konstant bleiben werden. Es ist uns schließlich gelungen die technischen Schwierigkeiten ganz zu überwinden und somit eine Methode zu schaffen, die in guter Weise Auskunft gibt über die Beziehungen zwischen Lungendurchblutung und O_2-Resorption. Das Verfahren gestaltet sich folgendermaßen:

Das betreffende Tier, am besten eignen sich Katzen, wird narkotisiert und kuraresiert. Die rechte Thoraxseite wird reseziert, die freiliegende rechte Lunge nach ihrer Loslösung von den Pleurafalten in den Cloettaschen Plethysmographen eingesetzt. Die Sauerstoffversorgung erfolgt von einer Bombe mit Reduzierventil aus durch eine doppelläufige Trachealkanüle[1]).

Durch Erzeugung von negativem Druck im Plethysmographen oder durch kurzes Verschließen des nach außen führenden Teiles der Trachealkanüle kann die Lunge durch Unter- oder Überdruck respiriert werden. Auf der linken Thoraxseite werden sodann drei bis vier Rippen reseziert, die Lunge wird abgebunden und in den Hauptast der Pulmonalis eine Kanüle eingeführt, die mit einem H_2O-Manometer verbunden ist. Hg-Druckmessung in der Carotis. Verschließt man nun die erwähnte, nach außen führende Öffnung der Trachealkanüle, verbindet den Plethysmographen mit einer Mareyschen Trommel und reguliert an der Mikrometerschraube des Reduzierventils den O_2-Zufluß, so sollte man theoretisch dazu kommen, gerade so viel Gas in die Lunge einzulassen, als resobiert wird, so daß das Plethysmogramm der Lunge sich nicht ändert. Dieses Ergebnis ist aber auf die genannte Weise praktisch unmöglich zu erreichen, weil niemals am Reduzierventil die Einstellung fein genug vorgenommen werden kann, auch nicht bei Einschaltung eines Windkessels. Wir versuchten sodann an Stelle der Bombe einen Gasometer zu nehmen, der unter konstantem Wasserdruck stand und dessen Ausfluß ebenfalls durch eine Mikrometerschraube reguliert werden konnte. Aber auch das erwies sich noch ungenügend. Eine rasche und sichere Einstellung des O_2-Zuflusses, entsprechend der Resorptionsgröße für jeden Einzelfall, wurde erst durch Einschaltung einer Art von Überlaufventil in Form einer Reihe feinster Kapillaren in die Leitung vom Gasometer zur Trachea erreicht. Die Kalibrierung derselben war eine

1) Über die technischen Details siehe die angegebenen Stellen.

verschiedene. Die feinsten unter ihnen ließen beim Einblasen unter Wasser keine Blasenbildung mehr erkennen, jede derselben war mit einem Hahn versehen. Diese Kapillaren wurden alle in einer Reihe durch ein großes T-Stück mit der von dem Gasometer kommenden Leitung verbunden, ihre Spitzen mündeten in die freie Luft. War nun die Einstellung der Gaszufuhr vom Gasometer aus bei offenen Kapillaren annähernd richtig eingestellt, so daß das Plethysmogramm infolge der etwas zu geringen Zufuhr nur noch langsam fiel, so wurde die ganz genaue Regulierung durch Verschluß der einzelnen Kapillaren in der Nebenleitung erreicht. Natürlich kann man auch den umgekehrten Weg einschlagen; indem zunächst bei geschlossenen Kapillaren etwas zuviel O_2 einströmt, das Plethysmogramm also steigt. Durch Öffnen der einzelnen Hähne wird der Überschuß nach außen abgeführt. Bei den sechs bis acht verschiedenen Dimensionen der Kapillaren waren alle Kombinationen möglich, die feinsten Abstufungen wurden durch Schließen und Öffnen der einzelnen Hähne rasch erreicht. Um aber das ganze Luftsystem in der Lunge auch wirklich zu einem geschlossenen zu gestalten, mußte natürlich nach dem T-Stück mit den ins Freie mündenden Kapillaren ein Wasserabschluß eingeschaltet werden, der ein auffälliges Zurückdrücken der Luft aus der Lunge in die Kapillaren und damit eine Volumabnahme der Lunge verhinderte. Sowie also der Sauerstoff die Reguliervorrichtung und den Wasserabschluß passiert hatte, war ein weiteres Entweichen desselben nach irgendeiner Seite, außer in die Alveolen, völlig ausgeschlossen. Um sich stets vergewissern zu können, ob der Druck in der Gasleitung zu der Lunge auch ganz konstant sei, wurde dieselbe zwischen Wasserabschluß und Trachea durch ein T mit einer Mareyschen Trommel verbunden. Diese letztere markierte somit den Druck, wie er in der Trachea und auf der Lungeninnenfläche herrschte, während das Plethysmogramm die äußeren Volumänderungen der Lunge anzeigte. Beide Registrierungen mußten sich gegenseitig kontrollieren: Bei steigendem Tracheadruck mußte auch das Plethysmogramm durch Ausdehnung des Alveolarraumes ansteigen, bei fallendem seinerseits sinken. Die von der Lunge ausgeschiedene CO_2 wurde absorbiert, indem die aus der seitlichen Öffnung der Doppel-Trachealkanüle austretende Luft in ein geschlossenes Gefäß geleitet wurde, welches mit Kalilauge befeuchteten Bimstein enthielt. Ein Dreiweghahn, der in der Leitung von der Trachea zu dieser Flasche eingeschaltet war, gestattete entweder die Verbindung mit dieser oder die direkte Kommunikation mit der atmosphärischen Luft. Die ganze Anordnung wird durch die Fig. 1 dargestellt.

Der Vorgang eines Versuches gestaltet sich demnach folgendermaßen: Sind alle Operationen beendet, schreiben die Manometer den Carotis- und den Pulmonalisdruck, und ist die Lunge durch Unterdruck im Plethysmographen mehrfach gründlich respiriert worden unter Zufluß des O_2 aus der Bombe bei offenem Seitenrohr der Trachealkanüle, so wird rasch durch Drehung des Hahnes *C* die Zuleitung von der Bombe zur Lunge abgestellt. Durch Öffnen der Hähne *A* und *B* wird die Trachea mit dem Gasometer verbunden. Gleichzeitig wird nun das Lungenvolumen durch die Mareysche Trommel registriert und die seitliche Öffnung der Trachealkanüle mit der Kaliflasche verbunden, durch entsprechende Stellung des

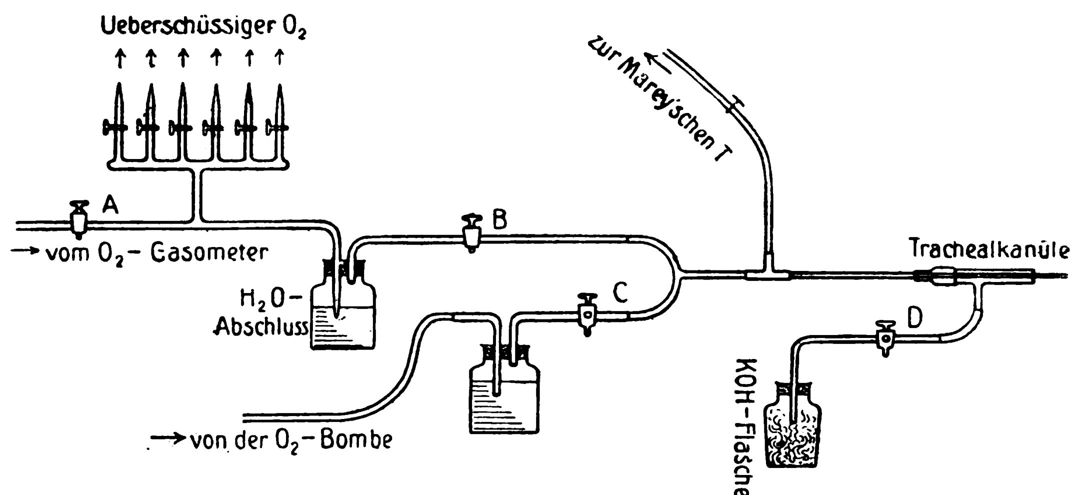


Fig. 1.

Dreiweghahnes *D*[1]). Nun ist das ganze Luftsystem in- und außerhalb der Lunge absolut geschlossen. Die beiden Mareyschen Trommeln registrieren den Gasdruck im Bronchialsystem und das Gesamtvolumen der Lunge. Wie schon erwähnt, zeigt sich nun sofort, daß es auch durch Benutzung feinster Schraubenhähne am Gasometer nicht gelingt den O_2-Strom so zu regulieren, daß die Zufuhr genau dem Bedarf entspricht: Bronchialdruck und Plethysmogramm steigen oder fallen. Aus den am Wasserabschluß aufsteigenden feinen Sauerstoffblasen kann man sich ungefähr ein Bild von der Größe der Gaszufuhr machen. Durch Kombination von Öffnen

1) Durch besondere Versuche haben wir uns noch davon überzeugt, daß die Ansaugungsfähigkeit der KOH für die ausgeschiedene CO_2 nicht so groß ist, daß etwa ein negativer Druck und damit eine Verkleinerung des Plethysmogramms erzielt wird.

und Schließen der einzelnen Kapillaren versucht man nun die Menge des zufließenden O_2 so zu regeln, daß das Plethysmogramm der Lunge weder fällt noch steigt und dementsprechend auch die Linie, welche den Trachealdruck markiert, ebenfalls ganz gerade verläuft, was meist in 2—3 Minuten erreicht wird. Die Lunge erhält nun genau so viel Sauerstoff als der momentanen Durchblutung derselben entspricht. Klappt dies einmal alles richtig, so erhält man vier völlig

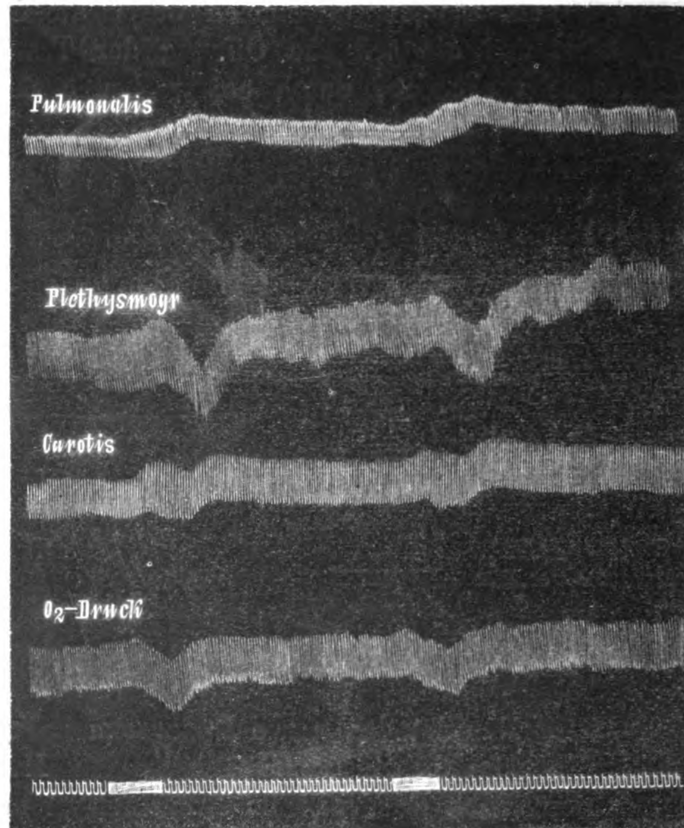


Fig. 2. Während der beiden Marken auf der Zeitschreibung (1/2 Sekunde) wurden je 5 ccm Ringerlösung intravenös eingespritzt.

parallel verlaufende Kurven, nämlich 1. den Carotisdruck, 2. den Pulmonalisdruck, 3. das Plethysmogramm der Lunge und 4. den Trachealdruck (Fig. 2, Anfang der Kurve). Die kleinen Pulsationen, welche sich in der Kurve des letzteren zeigen, entstehen offenbar dadurch, daß die einzelnen Pulsationen der Pulmonalis, die ja im Plethysmogramm so schön zum Ausdruck kommen, zu abwechselnden Vergrößerungen und Verkleinerungen des alveolären Luftraumes führen. Bei konstantem Gasdruck müssen sie infolgedessen in bezug auf

Frequenz genau den Pulsationen des Plethysmogramms entsprechen. Es wird sich mit dieser neuen Methodik auch die alte Streitfrage, ob die Zunahme der Blutfülle in der Lunge eine Vergrößerung oder Verkleinerung des Luftgehaltes zur Folge habe, definitiv entscheiden lassen. Jedenfalls zeigt das Vorhandensein dieser kleinen Trachealpulsationen auch praktisch, wie absolut geschlossen das ganze System nun ist, wie dies ja auch auf Grund der experimentellen Anordnung nicht anders zu erwarten war. Das Lungengewebe behält dabei eine schöne rote Farbe. Sowie nun die Parallelität der vier Kurven festgestellt worden ist, kann der betreffende experimentelle Eingriff, dessen Folgen man studieren will, vorgenommen werden. Als Beleg für die Genauigkeit, mit welcher das so präparierte System jede Veränderung registriert, sei auf Fig. 2 verwiesen. Die betreffende Kurve ist von einer Katze gewonnen, die in der oben beschriebenen Weise operiert war. Am Anfang von Fig. 2 sieht man die vier völlig parallel gerichteten Kurven. Während der beiden in der Zeitschreibung angebrachten Marken werden je 5 ccm Ringerlösung intravenös eingespritzt. An der Pulmonalis sowie an der Carotis wird dadurch jedesmal eine Drucksteigerung hervorgerufen, wie dies ja auch nicht anders zu erwarten ist. Am Plethysmogramm ist auch zunächst eine kurz dauernde Erhebung vorhanden, entsprechend der Volumzunahme der Lunge durch die vermehrte Flüssigkeitszufuhr vom rechten Herzen her. Diese Erhebung ist aber bald von einer Senkung gefolgt. Wie ist letztere zu erklären? Sie wird bei gleicher Injektion nicht beobachtet bei unserer früheren Versuchsanordnung[1]), bei der das Gassystem der Lunge nicht absolut geschlossen war, wo also nur Veränderungen in der Blut-, aber nicht in der Gasfüllung der Lunge zum Ausdruck gebracht wurden. Dieser Gegensatz der beiden Ergebnisse macht es höchst unwahrscheinlich, daß die Volumverminderung der Lunge auf unserer jetzigen Kurve (Fig. 2) etwa durch Vasokonstriktion bedingt sei; diese hätte sich dann auch bei den früheren Versuchen zeigen müssen. Die Ringerlösung wäre dazu auch gar nicht befähigt. Die Senkung im Plethysmogramm muß also mit einer Veränderung im Gasgehalt der Lunge zusammenhängen. Daß dem wirklich so ist, beweist die Kurve des Trachealdruckes. Sehr hübsch zeigt sich an derselben als erste Folge der Injektion eine ganz kurz dauernde Erhöhung. Diese ist wohl bedingt durch die Druckzunahme, welche die Alveolarluft erfährt infolge einer leichten Kompression,

1) Cloetta und Anderes, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 76, S. 125; Bd. 77, S. 251.

die ihrerseits bedingt ist durch die von der Injektion herrührende stärkere Kapillarfüllung. Verfolgen wir aber die Kurve weiter, so zeigt sich, daß nach dieser kurzen Erhebung der Trachealdruck völlig parallel mit dem Plethysmogramm absinkt. Diese Gleichsinnigkeit der Kurven läßt sich nur so erklären, daß rasch, infolge der besseren Durchblutung der Lunge durch die eingespritzte Ringerlösung, die O_2-Absorption sich vergrößerte und infolgedessen Lungenvolumen und Trachealdruck genau gleichsinnig abnehmen mußten. Die Vergrößerung, die das Plethysmogramm der Lunge infolge der Flüssigkeitsvermehrung erfahren sollte, wird also kompensiert durch die gleich nachher einsetzende Verringerung des Luftquantums infolge erhöhter O_2-Resorption. Natürlich dauert der Einfluß dieser einmaligen Injektion nur ganz kurze Zeit. Tatsächlich wird also jede Änderung im Flüssigkeits- und im Gasgehalt der Lunge aufs genaueste registriert.

Sowie der experimentelle Eingriff erledigt ist, wird sofort der Dreiweghahn *D* wieder so gestellt, daß die Seitenöffnung der Trachealkanüle mit der Atmosphäre kommuniziert. Die Leitung des Gasometers zur Trachea wird durch Schließen von *A* unterbrochen und aus der Bombe ein kräftiger O_2-Strom in die Lunge geleitet, nachdem selbstverständlich vorher die beiden Leitungen, welche zu den Mareyschen Trommeln führen, abgeklemmt worden sind. Nun kann die Lunge wieder kräftig respiriert werden, und zwar entweder durch rhythmisches Ansaugen im Plethysmographen (Unterdruck), oder durch rhythmisches Verschließen der Öffnung des Dreiweghahnes *D* mit dem Finger (Überdruck), oder durch die Kombination beider Methoden. Eine solche kräftige Ventilation der Lunge ist immer von Zeit zu Zeit notwendig, um die physiologischen Bedingungen des Gewebes aufrecht zu erhalten, denn eine zu lange respiratorische Ruhigstellung der Lunge verändert sicher die Empfindlichkeit verschiedener Teile. Deshalb ergibt auch die Methode von E. Weber[1]), bei welcher der Bronchus dauernd abgebunden wird, unrichtige Resultate. Ist das geschehen, so kann mit einem neuen Experiment begonnen werden, indem die O_2-Bombe geschlossen durch Drehen des Dreiweghahnes *D*, die Trachealluft mit der Kaliabsorptionsflasche verbunden und die Leitung vom Gasometer her eröffnet wird. Nun werden zur Kontrolle des Gaszuflusses die Schläuche der beiden Mareyschen Trommeln wieder geöffnet, und bald ist dann durch die Vermittlung der Kapillarhähne die Konstanz des O_2-Zuflusses wieder hergestellt.

---

1) E. Weber, Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abtlg. II, 1912.

An unseren früheren Versuchen[1]), bei denen der Pulmonalisdruck und das Plethysmogramm der Lunge bei offenem Gassystem wiedergegeben wurde, hatte sich gezeigt, daß Vagusreizung einen Abfall von Carotis- und Pulmonalisdruck bedingt und ebenso eine Verkleinerung des Plethysmogramms. Es war nun interessant dies mit der neuen Versuchsanordnung bei geschlossenem Gassystem zu kontrollieren. Die Verkleinerung des Plethysmogramm, könnte man ja

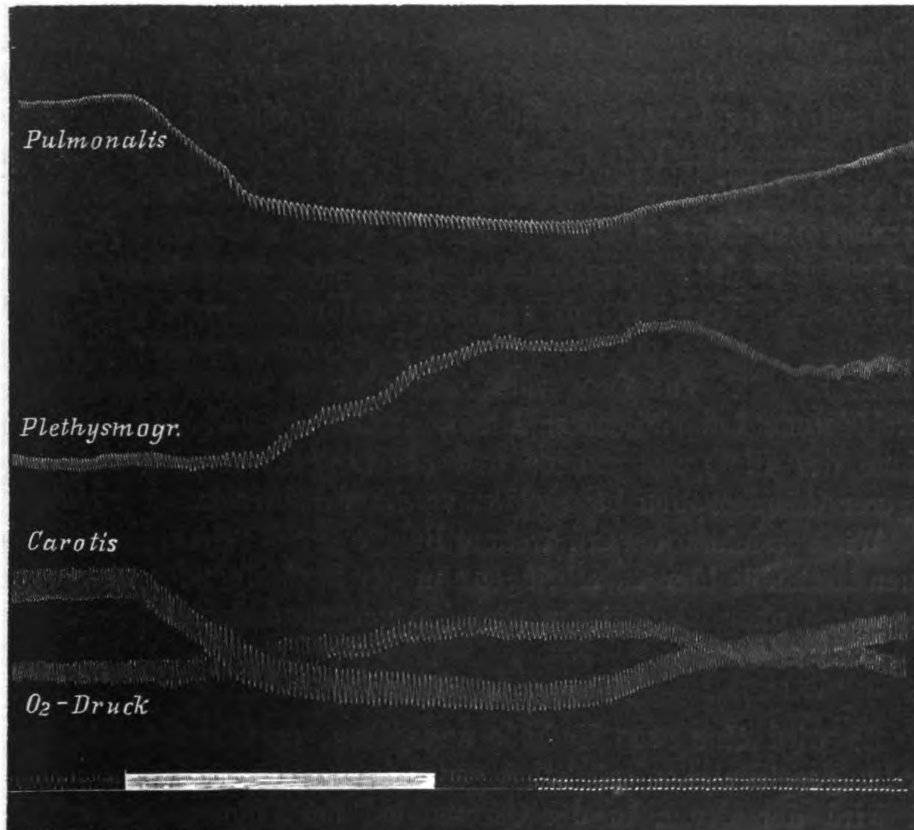


Fig. 3. Während der Dauer der Marke in der Zeitregistrierung wird der rechte Vagus leicht faradisch gereizt.

auch, wie Weber[2]) meint, auf Bronchokonstriktion beziehen. Über diese Vorgänge orientiert uns Fig. 3. Die Operation war an einer Katze in der üblichen Weise vorgenommen worden. Während der Marke in der Zeitregistrierung wurde der rechte Vagus leicht gereizt. Es zeigt sich auch diesmal an der Pulmonalis wie an der Carotis der typische Druckabfall mit Pulsverlangsamung, dagegen weist das Plethysmogramm eine Steigerung auf. Selbst wenn wir annehmen,

1) a. a. O. Bd. 76 und 77.

2) E. Weber, Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abtlg. 1914, S. 533.

daß die Blutmenge während der Reizung in der Lunge dieselbe bleibe, so sollte doch, wie E. Weber meint, die Vagusreizung durch Bronchokonstriktion das Lungengewebe verkleinern. Wie nun diese unerwartete Vergrößerung des Plethysmogramms diesmal zu deuten ist, zeigt uns wiederum der Trachealdruck: er steigt ebenfalls. Diese beiden gleichsinnigen Veränderungen erklären sich einfach aus der schlechteren Durchblutung der Lunge während der Vagusreizung. Wegen dieser Veränderung wird weniger O_2 resorbiert, und infolgedessen muß bei der auf die frühere Durchblutungsgröße genau eingestellten Gaszufuhr nunmehr der Druck in der Trachea steigen; dadurch wird das Lungengewebe mechanisch gedehnt: Zunahme des Plethysmogramms. Daß diese Zunahme eine so kräftige ist, beweist, daß durch die Vagusreizung keine nennenswerte Verkleinerung durch Bronchokonstriktion eingetreten ist. Es bildet also diese Kurve das Gegenstück zu der vorhergehenden. Dort infolge der Injektion bessere Durchblutung, Verminderung vom Trachealdruck durch raschere O_2-Resorption und deshalb Abnahme des Plethysmogramms bei steigendem Pulmonalis- und Carotisdruck, hier durch Verschlechterung der Durchblutung bei sinkendem Druck in Carotis- und Pulmonalis-Zunahme des Plethysmogramms und des Lungenvolumens wegen geringerer Gasresorption bei steigendem Trachealdruck.

Wir verzichten darauf, weitere Belege für die Brauchbarkeit der neuen Methodik hier zu erbringen; in der nachfolgenden Arbeit wird dies durch pharmakologische Eingriffe genügend demonstriert.

Zusammenfassung.

Es wird eine neue Methode angegeben, um die Veränderungen der Lungenzirkulation möglichst genau bestimmen zu können. Hierbei wird der Druck in der Carotis und der Pulmonalis sowie das Plethysmogramm der Lunge aufgezeichnet. Die Lunge ist genügend mit Sauerstoff versehen, das Gassystem aber gänzlich geschlossen und der Druck in demselben ebenfalls registriert, so daß stets entschieden werden kann, ob eine Volumveränderung der Lunge herrührt von Veränderung der Zirkulation oder des Gewebes (Bronchialmuskeln).

Gleichzeitig kann mit dieser Methode auch die Veränderung der O_2-Resorption in der Lunge festgestellt werden. Da diese abhängig ist von der Zirkulationsgröße, so wird damit ein weiterer Indikator für die Durchblutung der Lunge gewonnen.

Die Empfindlichkeit des so geschaffenen Systems wird an zwei Kurven demonstriert.

XVI.

Aus dem pharmakologischen Institut in Zürich.

Der Beweis für die Kontraktilität der Lungengefäße und die Beziehung zwischen Lungendurchblutung und O_2-Resorption.

Von

E. Anderes und **M. Cloetta.**

(Mit 5 Figuren.)

In zwei früheren Mitteilungen in diesem Archiv haben wir[1]) den Beweis dafür erbracht, daß die Lungengefäße sich kontrahieren können; ob sie auch einer aktiven Erweiterung fähig sind, mußten wir vorläufig unentschieden lassen. Bei diesen Untersuchungen sind wir zu Resultaten gelangt, die teilweise in direktem Gegensatz stehen zu denen, die E. Weber[2]) erhalten hat. Wir haben auch an beiden angegebenen Stellen die Gründe erwähnt, weshalb die Webersche Methode, die in der Abklemmung des Bronchus am registrierten Lungenlappen besteht, irreführende Resultate ergeben muß. Die Folge dieser unserer Klarstellung ließ nicht auf sich warten. In einem mehr polemisch als sachlich geschriebenen Artikel verteidigt E. Weber[3]) seine Methodik und versucht zu beweisen, daß im Gegenteil die von uns angewendete prinzipiell unrichtig sei und daß deshalb auch die Resultate da, wo sie von den seinigen abweichen, auf unserer fehlerhaften Methode beruhen, während er sie da, wo sie mit den seinigen übereinstimmen, zu akzeptieren geneigt ist. E. Weber betont dabei wieder, daß ein genauer Aufschluß über die Zirkulation in der Lunge nur erhalten werden könne durch die Volumregistrierung eines Lungen-

---

1) Cloetta und Anderes, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 76, S. 125; Bd. 77, S. 251.

2) E. Weber, Arch. f. Anatom. u. Physiol. Physiol. Abtlg. II, 1912.

3) E. Weber, Ebenda 1914, S. 533.

lappens, dessen Bronchus abgebunden sei. Der Fehler bei unserer Anordnung bestehe darin, daß der Bronchus offen bleibe und daß deshalb eine allfällige Bronchokonstriktion durch Zusammenpressen des Lungenluftraums eine Verkleinerung des Plethysmogramms herbeiführe, die dann fälschlich auf Vasokonstriktion bezogen werde. Nun haben wir aber in allen unseren Experimenten auch gleichzeitig den Pulmonalisdruck registriert. Eine Verengerung oder Erweiterung der Lungengefäße haben wir nur da angenommen, wo der Pulmonalisdruck sich entsprechend änderte; also bei der Verkleinerung des Plethysmogramms der Pulmonalisdruck stieg. Diese Kontrolle durch die Druckmessung in der Lungenarterie in unseren Versuchen ist aber von E. Weber nicht gewürdigt worden, vielleicht deshalb, weil er sie selber nicht ausgeführt, und so erledigt er sie mit dem Bemerken, daß die Deutung der Pulmonaliskurven zu großen Schwierigkeiten unterliege (S. 551). Diese technische Unterlassung hat sich aber bei der Deutung, die er seinen Plethysmogrammkurven gab, als irreführend bemerkbar gemacht.

Es hat keinen Zweck weiter auf die Vor- und Nachteile der beidseitig angewendeten Methoden zurückzukommen. Was zu sagen war, wurde vorgebracht. Weiterhin aneinander vorbeizureden fördert die Sache nicht. Viel ersprießlicher im Interesse der Erforschung der Wahrheit dürfte es sein, mit einer neuen Methode zu entscheiden, wer recht hat. Diese Methode muß alle Einwände, welche E. Weber gegen die von uns bisher benutzte erhob, berücksichtigen und zugleich die Fehler, welche der seinigen anhaften, vermeiden. Diese Postulate waren nicht leicht zu verwirklichen. Wie uns das technisch doch gelungen, ist in der vorausgehenden Arbeit dargelegt. Von unserem bisherigen Verfahren hat die neue Methode übernommen die Druckmessung der Carotis und der Pulmonalis, sowie die Registrierung des Volumens der gesamten, mit Sauerstoff versorgten Lunge. Um mit dieser absolut notwendigen und erprobten Anordnung auch noch den Vorteil der Weberschen Bronchusunterbindung zu vereinigen, wurde die O_2-Versorgung der Lunge durch ein geschlossenes System besorgt, dessen Druckschwankungen genau registriert werden können. Vor der Weberschen Bronchusunterbindung hat dieses Verfahren den Vorteil, daß die Lunge normal mit O_2 versorgt wird, was durchaus nicht unwichtig ist, wenn schon Weber dies negiert. Noch viel wertvoller aber ist, daß mit dieser Methode auch gleichzeitig die Funktionsleistung der Lunge gemessen wird: nämlich die Aufnahme von Sauerstoff. Da aber diese letztere bei gleichbleibenden Gewebeverhältnissen des Körpers ausschließlich abhängig ist von der

Menge des durchfließenden Blutstromes, so ist damit eine weitere Kontrolle über die Durchblutungsgröße des Organs gegeben. Wir messen also den Druck in der in das Organ eintretenden Arterie, die Veränderung im Gesamtvolumen des normal funktionierenden Organs, sowie die von der Durchströmung abhängige Funktionsleistung desselben. Dabei ist das Blut- und Gassystem absolut geschlossen. Mehr Sicherheit kann für die Gewinnung richtiger Versuchsresultate wohl nicht geboten werden. Wie empfindlich das so präparierte System ist, geht aus den beiden mitgeteilten Kurven der vorstehenden Arbeit hervor. Eine geringfügige mechanische Verbesserung der Zirkulation (Injektion von Ringerlösung) macht sich sofort geltend, sowohl an der hydrostatischen Registrierung wie an der Änderung der Leistung des Organs selber. Ebenso bewirkt eine leichte Herabsetzung der Durchblutungsgröße durch Verlangsamung des Herzschlages (Vagusreizung) sehr deutliche Veränderungen an den beiden Systemen. Wir haben also zwei in der Registrierung voneinander ganz unabhängige Kontrollstellen, und das macht unseres Erachtens den Vorteil der Methode aus. Wir haben deshalb mit derselben nun vertrauensvoll und unvoreingenommen die Lösung der Streitfrage zwischen E. Weber und uns aufgenommen.

Im Vordergrund des Interesses steht die Wirkung von Imido (β-Imidazolyläthylamin). Dies geht wohl daraus hervor, daß wir diese Substanz als Beweismittel ansahen für die Kontraktionsfähigkeit der Lungengefäße, während Weber sie als den mächtigsten Vasodilatator der Lunge bezeichnet. Um diese direkten Gegensätze zu erklären, haben wir dann gezeigt[1]), daß bei der Weberschen Versuchsanordnung der von der O_2-Zufuhr abgeschnittene Lungenlappen tatsächlich mit Erweiterung der Gefäße auf Imido reagiert, wie E. Weber dies beschreibt, während der normal ernährte Verengerung aufweist. Da aber E. Weber in seiner neuesten Arbeit[2]) seine Angaben aufrecht erhält und die von uns beobachtete Verkleinerung der Lunge unter Imido auf Bronchokonstriktion zurückführt (die Pulmonalisdrucksteigerung ignoriert er ja), so mußte sich die Differenz in der Auffassung durch die neue Versuchsanordnung lösen. Wenn bei Anwendung derselben eine Bronchokonstriktion durch Imido ausgelöst würde, so müßte bei dem geschlossenen Gassystem sich dies ja sofort äußern in einer Druckerhöhung auf den Gasinhalt der Lunge, bzw. Auspressen desselben. Es bestand somit der große Vorteil, daß man nach der neuen Methode sicher bestimmen konnte, ob die

1) a. a. O. Bd. 77, S. 254.
2) a. a. O. 1914.

Verkleinerung des Plethysmogramms auf Gefäß- oder Bronchokonstriktion zurückzuführen war. Stieg z. B. der Pulmonalisdruck stark, der Gasdruck aber nicht bei gleichzeitiger Volumabnahme der Lunge, so wies das auf Gefäßverengerung hin; blieb der Pulmonalisdruck dagegen gleich und stieg der Gasdruck, so war eine eventuelle gleichzeitige Volumverkleinerung der Lunge nur auf Bronchusverengerung zurückzuführen.

Versuche mit Imido.

Bei einer Katze von 3400 g wird in Äther-Paraldehyd-Kurarenarkose die in der voranstehenden Arbeit erwähnte Operation ausgeführt. Es wurden registriert: der Pulmonalisdruck mit H_2O-Manometer, das Plethysmogramm der gesamten rechten Lunge, die unter konstantem O_2-Druck steht bei geschlossenem Gassystem und Absorption der gebildeten CO_2, der Carotisdruck mit Hg-Manometer und der Druck auf der Lungeninnenfläche = Gasdruck. Die so erhaltenen vier Kurven müssen parallel verlaufen, wenn keine Änderung in der Zirkulation eintritt, weil die konstante O_2-Zufuhr des geschlossenen Gassystems genau auf den Bedarf der die Lunge durchströmenden Blutmenge eingestellt ist. Wird nun Imido eingespritzt, so ist nach Weber zu erwarten, daß infolge der Gefäßerweiterung der Pulmonalisdruck sinken wird, und daß das Plethysmogramm der Lunge sich aus demselben Grunde erweitert. Würde aber gleichzeitig durch Imido eine starke Bronchokonstriktion ausgeübt und dadurch das Lungenvolumen trotz der Gefäßerweiterung verkleinert, wie E. Weber dies als Erklärung unserer Ergebnisse ansieht, so würde man das sofort erkennen an dem augenblicklichen und gewaltigen Steigen des Gasdruckes, welches den Abfall des Plethysmogramms begleiten müßte. Denn die Verkleinerung des Luftraumes in der Lunge wäre ja dann eine doppelt bedingte, erstens durch die Bronchokonstriktion und zweitens durch die stärkere Erweiterung der Alveolargefäße. Die Drucksteigerung in dem konstant zufließenden O_2-Strom müßte also eine kolossale sein.

Wie sich nun tatsächlich die Verhältnisse gestalten, zeigt uns die Fig. 1. Kurze Zeit nach der intravenösen Injektion von 0,5 mg Imido-Roche steigt der Pulmonalisdruck so gewaltig an, daß der Wasserschwimmer über das Papier hinausgeht. Dieser Phase entspricht zeitlich genau der rasche Abfall des Plethysmogramms als Ausdruck der sehr starken Gefäßverengerung in der Lunge. Also auch hier ganz das gleiche Bild wie bei der früheren Versuchsanordnung[1],

1) a. a. O. Bd. 76.

d. h. Drucksteigerung in dem zuführenden Gefäß, begleitet von Volumabnahme des Organs, was wir, und wohl die meisten Sach-

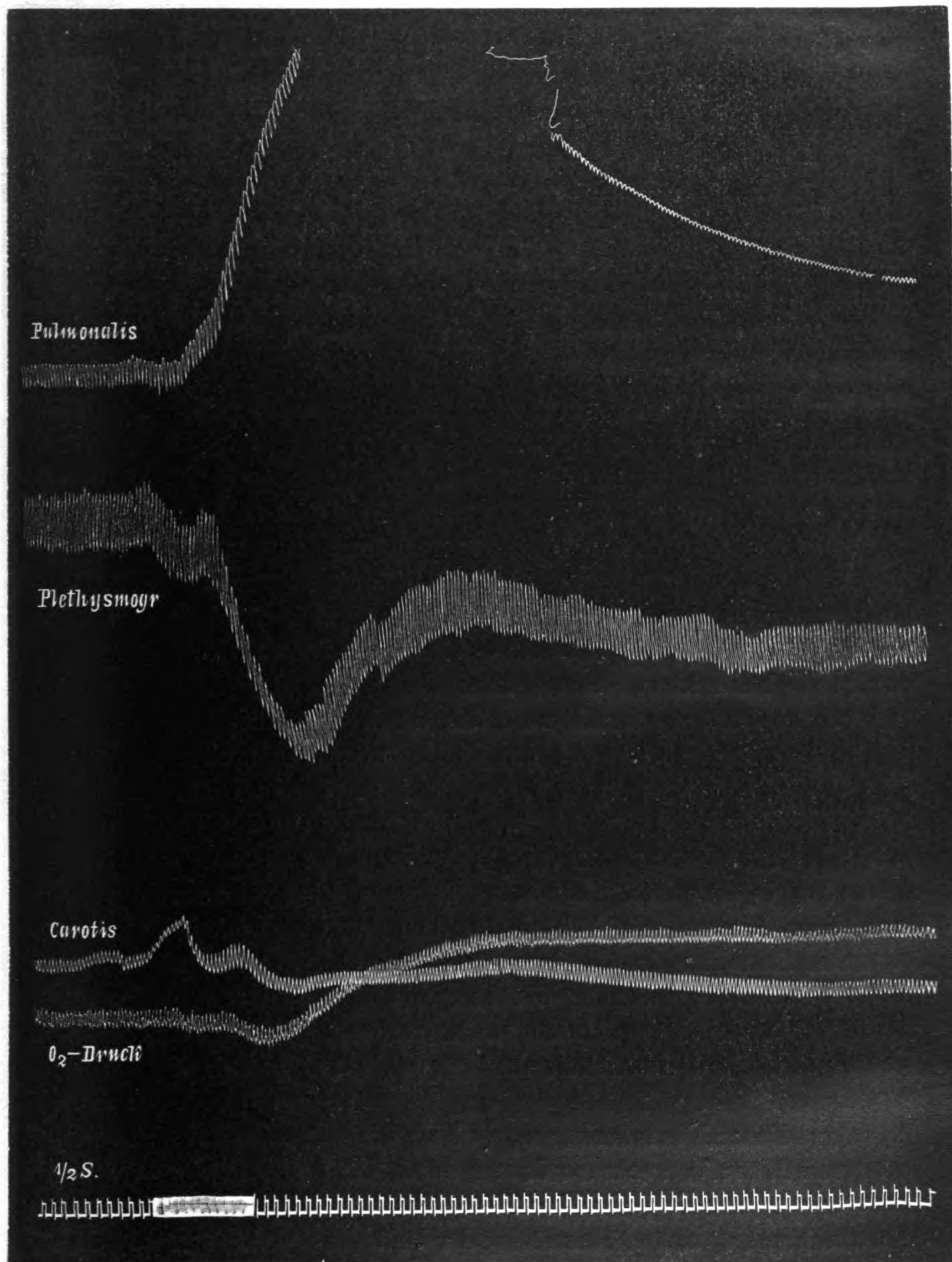


Fig. 1. Bei der Marke in der Zeitschreibung Injektion von 0,5 mg **Imido** intravenös, gelöst in 2 ccm H_2O.

verständigen mit uns, als Ausdruck der Vasokonstriktion ansahen. Lassen wir nun aber den Pulmonalisdruck beiseite, da er für E. Weber nichts bedeutet, und beschränken wir uns auf das Plethysmogramm, wie er es tut. Zur Kontrolle für dessen Veränderung steht uns ja noch die Gasdruckmessung zur Verfügung. Wenn die Volumabnahme der Lunge, wie wir sie immer bei Imido beobachteten, bedingt wäre durch eine Bronchokonstriktion, welche die von E. Weber supponierte Gefäßerweiterung in bezug auf das Lungenvolumen überkompensiert, so müßte unbedingt der Gasdruck in der Lunge ansteigen. Er sinkt aber im Gegenteil etwas, und zwar genau gleichzeitig mit dem Steigen der Pulmonalis und dem Fallen des Plethysmogramms. Bronchokonstriktion als Ursache der Volumverkleinerung der Lunge ist also ausgeschlossen. Wie erklärt sich aber dieses anfängliche Sinken des Gasdruckes? Sehr einfach. Durch die Vasokonstriktion wird der Luftraum in der Lunge etwas vergrößert und dadurch der vorher konstante Gasdruck etwas erniedrigt. — Verfolgen wir nun die Kurve weiter, so stoßen wir auf ein sehr interessantes Ergebnis. Langsam fängt nun der Gasdruck nach dem kurzen Abfall an zu steigen. Warum? Weil die O_2-Resorption infolge der geringeren Blutmenge der Lunge resp. der Verkleinerung der Austauschfläche wegen der Vasokonstriktion abnehmen muß. In diesem Augenblick macht sich also in der Registrierung des Gasdruckes die Änderung der Lungenfunkton bemerkbar. Sowie aber der Druck der Trachealluft zu steigen beginnt, so muß natürlich auch das Lungengewebe rein mechanisch sich ausweiten, das Plethysmogramm muß also steigen. Das trifft denn auch in typischer Weise auf Fig. 1 zu. Noch bei hochstehendem Pulmonalisdruck, also Fortdauer der Gefäßkonstriktion, steigt das Plethysmogramm infolge der Zunahme des auf den Alveolen lastenden O_2-Druckes. In dem gläsernen Plethysmographen kann man diese Phasen sehr hübsch mit dem Auge verfolgen. Einer bestimmten Zunahme des Gasdruckes entspricht leider nicht immer eine gleichwertige Vergrößerung der Lunge, weil die Elastizität derselben bei den verschiedenen Tieren stark wechselt. In dem mitgeteilten Versuch ist die Dehnbarkeit der Lunge jedenfalls nur eine mittlere gewesen.

Aus diesen Veränderungen, welche die normalen Funktionen bei der getroffenen Versuchsanordnung durch die Imidowirkung erfahren, geht somit klar folgende Beziehung hervor: Je stärker die Gefäßkonstriktion ist, umso höher steigt der Pulmonalisdruck, um so stärker und rascher sinkt das Plethysmogramm, sinkt auch vorübergehend der Gasdruck infolge der durch die Gefäßverengerung bedingten

Raumerweiterung; andererseits stellt sich dann aber auch um so rascher als Folge dieser Gefäßverengerung die Resorptionsverminderung des O_2 ein, und infolge dieser letzteren muß um so energischer durch den

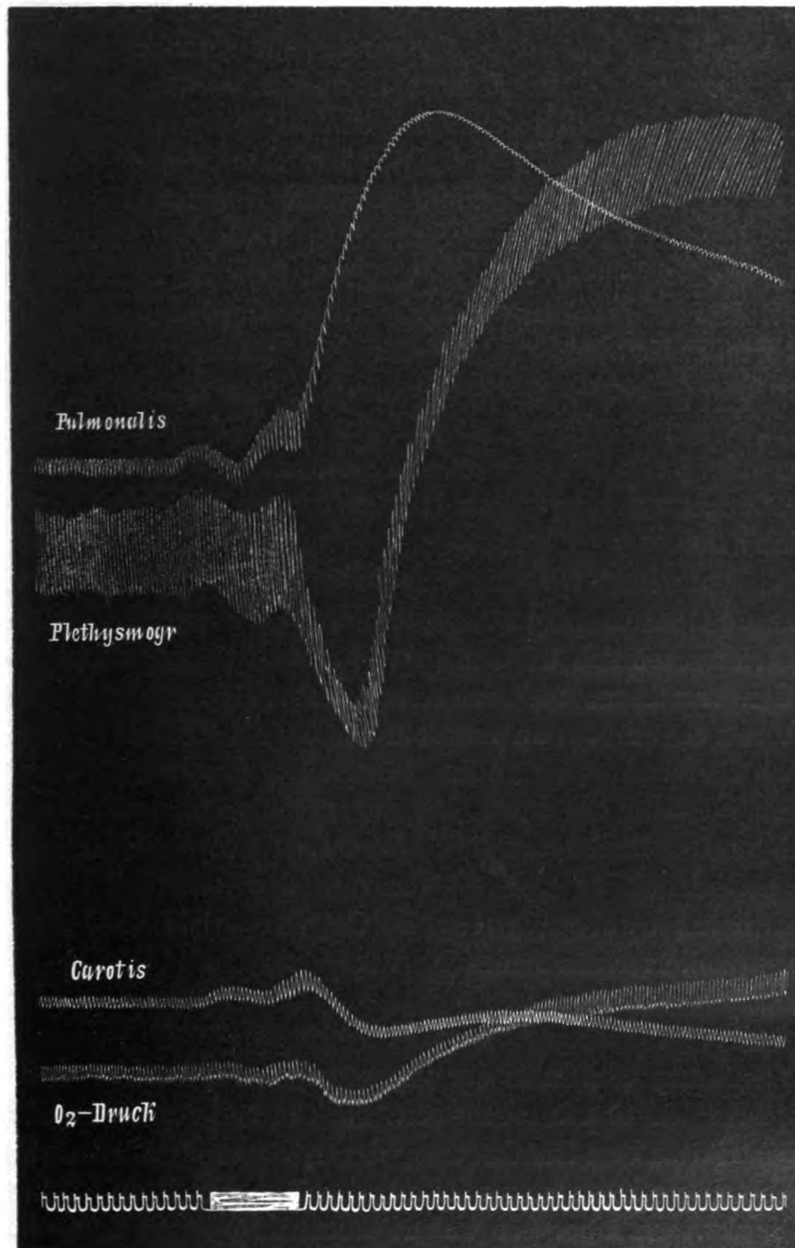


Fig. 2. Bei der Marke in der Zeitschreibung intravenöse Injektion von 0,5 mg Imido in 2 ccm H_2O. Die zwei kleinen Erhebungen in der Pulmonalis, dem Plethysmogramm, der Carotis und dem Gasdruck sind die mechanischen Folgen der Injektion.

sekundär steigenden Gasdruck das Plethysmogramm in die Höhe getrieben werden. Als Beispiel einer solchen sehr heftigen sekundären Imidowirkung sei auf Fig. 2 verwiesen. Bei dieser Katze haben 0,5 mg Imido intravenös offenbar eine sehr starke Vasokonstriktion bedingt, wie das Verhalten der Pulmonalis und des Plethysmogramms zeigen. Die Lunge war aber offenbar bei diesem Tier ungewöhnlich dehnbar gewesen und hatte diese Eigenschaft auch trotz der doch ziemlich langen Operation sich erhalten. Sie reagierte infolgedessen mechanisch ausgezeichnet mit starker Ausdehnung auf den durch die Resorptionsbeschränkung sekundär erhöhten Gasdruck.

Aus diesen Versuchen geht somit in Übereinstimmung mit den nach anderer Methode früher ausgeführten nunmehr einwandfrei hervor, daß Imido die Lungengefäße zusammenzieht. Die von uns mit großer Konstanz erhaltenen Imidoresultate, und zwar bei Anwendung der früheren, wie der neueren Methode, werden gar nicht verändert, wenn die Katzen vorher 2 mg Atropin oder 3 cg Nikotin erhielten oder beide Mittel nacheinander. Aus diesen trotz der vorausgehenden Anwendung der beiden genannten Gifte sich quantitativ ganz gleichbleibenden Ergebnissen darf man daher wohl den Schluß ziehen, daß die Imidowirkung eine periphere ist. Ob daneben noch eine zentrale Beeinflussung mitspielt, müssen erst weitere Versuche ergeben. Wahrscheinlich ist dies gerade nicht. Unsere Annahme, daß wir in den erwähnten früheren Arbeiten den Beweis für die Existenz von Lungenvasomotoren erbracht hatten, ist deshalb teilweise zu korrigieren. Wir haben nur den Beweis der Kontraktionsfähigkeit der Gefäße erbracht. Da die Blockierung von Vagus und Sympathikus durch Atropin und Nikotin an dem Imidoerfolg nichts ändert, so handelt es sich offenbar um die Einwirkung auf in der Gefäßwand selber gelegene Organe, nicht aber auf ein in die Lunge isoliert eintretendes Nervensystem.

Vagusversuche.

Zur weiteren Kontrolle der vorstehenden Ergebnisse und deren Deutung erschien es wünschenswert, noch in anderer Weise als durch Gefäßkonstriktion eine Herabsetzung der O_2-Resorption herbeizuführen. Dies war zu erreichen durch Mittel, welche die Durchblutung der Lunge herabsetzen, aber gar keinen konstriktorischen Einfluß haben auf die Gefäße, dieselben höchstens erweitern. Ein solches Mittel ist Pilokarpin. In passenden Dosen verabreicht, bedingt es eine typische Verlangsamung des Herzschlages. Diese führt dann bekanntlich zu einer Drucksenkung in der Aorta und muß folgerichtig auch

eine Senkung des Pulmonalisdruckes bedingen, die auch bei unserer Methode graphisch zum Ausdruck kommen sollte, falls dieser Druckmessung die Bedeutung zukommt, welche wir von ihr erwarten. Das Ergebnis eines solchen Versuches ist in Fig. 3 wiedergegeben. Die Katze war in der üblichen Weise in Äther-Paraldehyd-Kurarenarkose

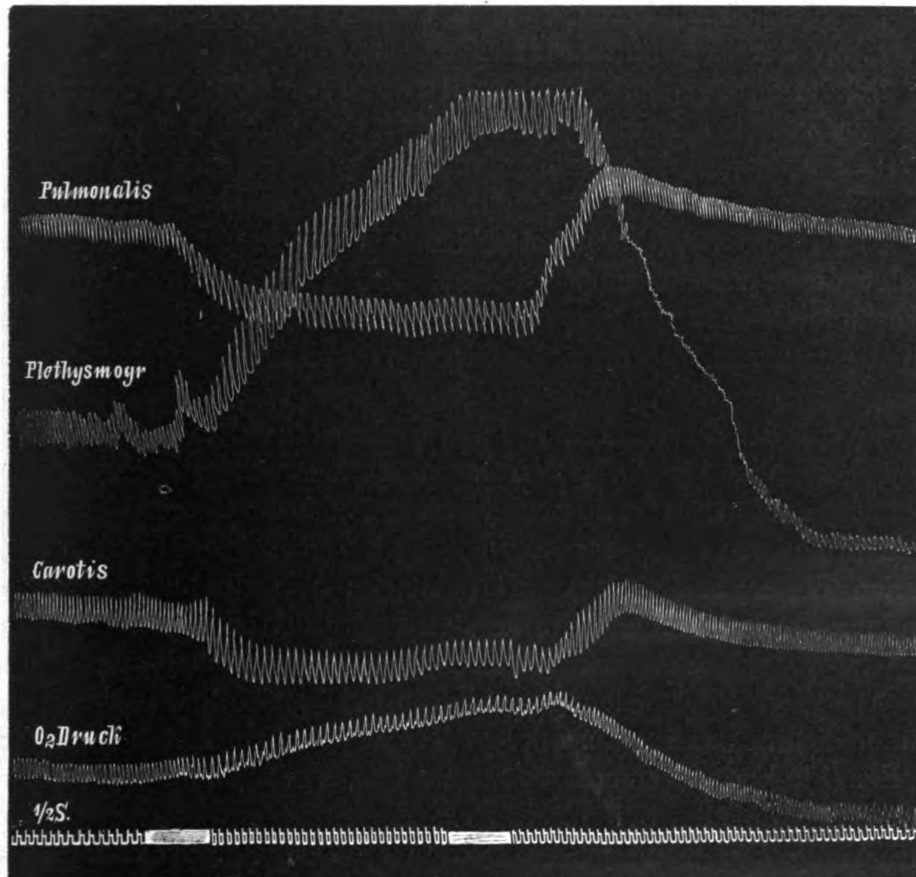


Fig. 3. Bei der ersten Marke wurden 0,5 mg Pilokarpin, bei der zweiten Marke 1,5 mg Atropin je in 2 ccm H_2O intravenös eingespritzt. Von der mechanischen Wirkung der Injektion rühren die zwei ersten kleinen Erhebungen des Plethysmogramms her.

operiert worden. Auf eine Injektion von $^1/_2$ mg Pilokarpin treten die typischen Vaguspulse auf, begleitet von Sinken des Carotis- und Pulmonalisdruckes. Das Plethysmogramm bleibt, abgesehen von den durch den Flüssigkeitszuwachs bedingten zwei kleinen Erhebungen ganz unverändert und ebenso der Trachealdruck, bis sich die durch die Verlangsamung der Zirkulation bedingte Einschränkung der O_2-Resorption geltend macht. Nun muß auch hier der Gasdruck ansteigen

und dadurch mechanisch das Lungengewebe gebläht werden, was sich in stärkerer Zunahme des Plethysmogramms äußert. Wir haben also hier bei sinkendem Pulmonalisdruck genau die gleichen mechanischen Folgeerscheinungen wie vorher bei steigendem Pulmonalisdruck unter Imido; dort Gefäßkonstriktion, hier verlangsamte Durchblutung, beides führt zur verringerten O_2-Aufnahme.

Diese typischen Veränderungen unter Pilokarpin forderten dazu auf, sofort das Gegengift anzuwenden.

Bei der zweiten Marke auf Fig. 3 wird 1,5 mg Atropin intravenös eingespritzt. In eklatanter Weise kehrt sich sofort das ganze Bild ins Gegenteil um. Die Herzaktion wird wieder rascher und auch viel energischer. Infolgedessen promptes Ansteigen von Pulmonalis- und Carotisdruck, und zwar bei beiden über den Ausgangswert hinaus. Infolge dieser zunehmenden Verbesserung der Durchblutung wird die angestaute O_2-Menge nicht nur rasch resorbiert, es zeigt sich auch, daß dieser neuen, übernormalen Zirkulationsgröße die vorher auf die normale eingestellte O_2-Zufuhr nicht mehr genügt. Das Plethysmogramm und der Gasdruck fallen wegen der vermehrten Gasresorption rapid bis unter ihr Ausgangsvolumen zurück. Dieses Experiment zeigt uns aufs schönste, in welch hohem Maße die Gasresorption von der Zirkulation in der Lunge abhängig ist. Eine so klare Demonstration dieser beiderseitigen Beziehungen wie sie durch die Anwendung der genannten Gifte ermöglicht wurde, ist unseres Wissens bis jetzt graphisch-automatisch noch nicht zur Darstellung gelangt.

Aus diesen Beispielen geht hervor, wie gefährlich es ist, ohne Pulmonalisdruckmessungen oder andere ergänzende Methoden allein aus dem Plethysmogramm der Lunge Schlüsse auf deren Durchblutung ziehen zu wollen. Bei Weglassung derselben und oberflächlicher Betrachtung könnte man bei der oben erwähnten Kurve 3 z. B. auf die Idee kommen, die Verringerung des Gasdruckes nach Atropin sei auf den Wegfall einer durch Pilokarpin bedingt gewesenen Bronchokonstriktion zurückzuführen. Das Irrige einer solchen Interpretation wird durch folgende Überlegung sofort klar.

Hätte wirklich die verabreichte Dosis Pilokarpin eine Verengerung der Bronchien bedingt, so könnte man damit wohl das Steigen des Gasdruckes und dessen nachträgliches Sinken bei Atropin erklären. Unverständlich wäre dann aber das Verhalten des Plethysmogramms. Dehnbar ist nur derjenige Teil der Lunge, der außerhalb der Bronchien liegt. Wenn nun aber wegen Stenose der Bronchien weniger O_2 in die Alveolen strömt und deshalb rückwärts sich anstaut, so könnte dadurch bei der nichtatmenden Lunge keinesfalls eine Vergrößerung

sondern nur eine Verkleinerung des Volumens bedingt werden: Das weniger durch Gas geblähte Gewebe würde sich elastisch retrahieren. Parallel mit der Gasdrucksteigerung müßte somit ein Sinken des Plethysmogramms einhergehen. Umgekehrt bei der Atropinwirkung. Durch Elimination des supponierten Bronchialhindernisses würde der Zustrom des angestauten Gases frei; der Druck müßte sinken, gleichzeitig aber das Lungengewebe durch das vermehrt einströmende Gas gebläht werden. Beidemal verhält sich aber das Lungenvolumen gerade umgekehrt: es nimmt zu bei Pilokarpin, schwindet bei Atropin. Wir können daraus entnehmen, daß die betreffende Dosis Pilokarpin keine merkbare Bronchostenose bedingte und eine solche deshalb auch nicht durch Atropin beseitigt wurde. Die Veränderungen im Gasdruck und die daraus mechanisch sich ergebenden Schwankungen des Plethysmogramms sind lediglich bedingt durch die Veränderungen in der Zirkulation, und zwar diesmal sicher nicht durch Gefäßwirkungen. Als Beweis für die Richtigkeit dieser Auffassung ist es darum wichtig, durch Puls- und Druckschreibung der Pulmonalis uns über die zuströmende Blutmenge zu orientieren. Erst dadurch erhalten die Änderungen in der Gasresorption ihre richtige Deutung, das eine System kontrolliert gleichzeitig das andere. Als Beweis für diese fein eingestellte gegenseitige Regulierung von Gasdruck und Volumen einerseits, Durchblutungsgröße andererseits, sei auch noch auf die Fig. 2 und 3 der voranstehenden Arbeit verwiesen. Aus alledem ergibt sich, daß bei dem Pilokarpin-Atropinversuch eine Verengerung oder Erweiterung der Bronchien als Ursache für die Änderungen des Plethysmogramms der nichtatmenden Lunge gar nicht in Betracht kommen kann; ebensowenig ist das bei Imido der Fall gewesen.

Es war zu erwarten, daß andere Herzgifte, die ebenfalls die Zirkulation stark verlangsamen, einen ähnlichen Einfluß zeigen wie Pilokarpin. Wir haben deshalb noch einen Versuch mit Muscarin ausgeführt. So viel wir wissen, beeinflußt dasselbe die Gefäßweite nicht, weder im großen noch im kleinen Kreislauf; dagegen sinkt je nach der Höhe der Dosis die Schlagfrequenz des Herzens bis zum völligen Stillstand. Daß es dabei durch Bronchokonstriktion bei der atmenden Lunge den raschen Wechsel von In- und Exspiration stark erschwert, ist wohl bekannt, kommt aber für unsere Versuche als das Lungenvolumen vermehrend jedenfalls nicht in Betracht. Bei einer Katze, die in der üblichen Weise vorbereitet war, wurden 0,3 mg Muscarin intravenös eingespritzt (Fig. 4). Als Haupteffekt tritt die starke Pulsverlangsamung hervor; Pulmonalis- und Carotis-

druck sinken infolgedessen etwas. Am Plethysmogramm macht sich eine geringfügige, kurzdauernde Verkleinerung geltend. Wie diese zu erklären ist, ist schwer festzustellen. Um eine Gefäßverengerung in der Lunge kann es sich nicht handeln, da der Pulmonalisdruck nicht steigt. Eine Volumverkleinerung durch Bronchokonstriktion ist ebenfalls auszuschließen, da gleichzeitig auch der Gasdruck leicht abfällt. Um einen Versuchsfehler handelt es sich auch nicht, da dieselbe Erscheinung bei den anderen Muscarinkurven ebenfalls eintrat. Die

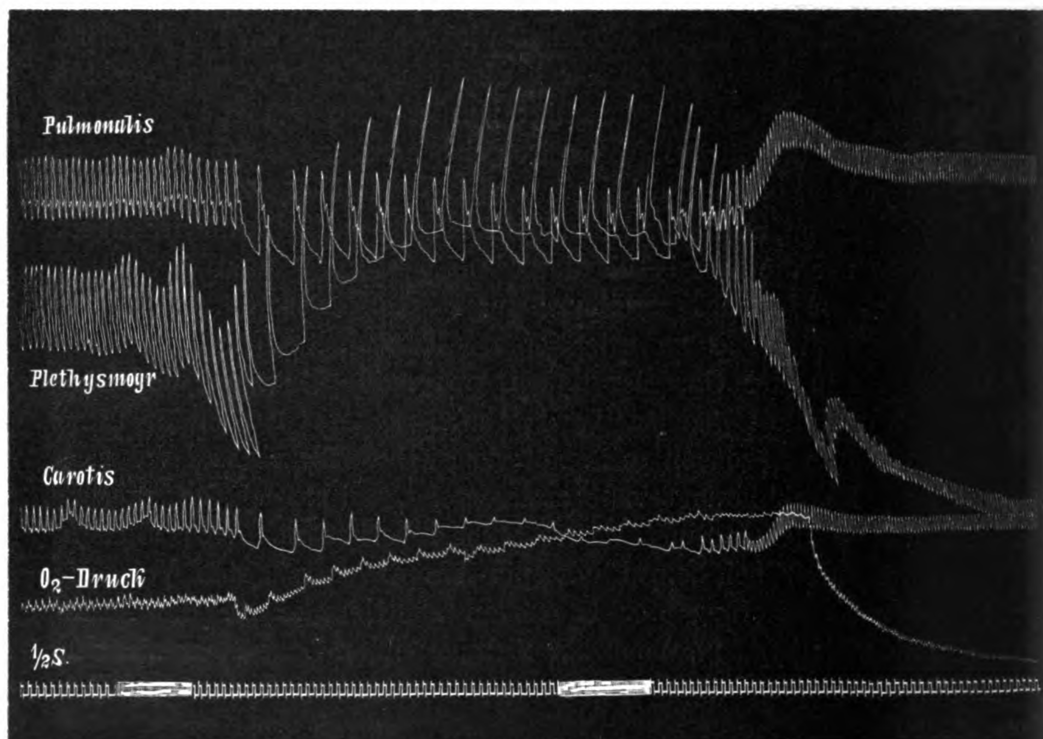


Fig. 4. Bei der ersten Marke Injektion von 0,5 mg Muskarin, bei der zweiten Marke von 1,5 mg Atropin.

einzig mögliche Erklärung ist folgende: durch die Verlangsamung der Herzkontraktion erhält die Lunge etwas weniger Blut als vorher. Dadurch wird einerseits ihr Volumen um ein geringes vermindert und andererseits erhält das Gas mehr Ausdehnungsraum. Diese hydrostatisch bedingte Erleichterung für den Gasdruck dauert aber nur ganz kurze Zeit. Inzwischen ist die Pulsfrequenz so gesunken, daß die O_2-Resorption beeinträchtigt wird. Der Gasdruck muß wieder steigen, und zwar andauernd, und dadurch wird auch das Lungenvolumen mechanisch wieder vergrößert, wie es sich aufs deutlichste im Steigen des Plethysmogramms zeigt.

Die Einspritzung von Atropin führt zu denselben Erscheinungen wie bei Fig. 3. Die Schlagfrequenz des Herzens nimmt rasch zu, der Druck in Pulmonalis und Carotis steigt. Die Zirkulationsgröße gelangt sogar auf ein übernormales Niveau. Die Folge davon ist die rasche Resorption des die Lunge unter Druck haltenden Sauerstoffs. Diese Veränderungen kommen graphisch sehr hübsch zur Darstellung in dem rapiden Abfall von Gasdruck und Plethysmogramm bis unter das Ausgangsniveau, welch letzteres der Einstellung auf die normale Zirkulationsgröße vor dem Versuch entsprach. Also auch im Muscarin-Atropin-Antagonismus kommt der die O_2-Resorption beherrschende Einfluß der Zirkulation aufs schönste zum Ausdruck.

Die hier angeführten Vagusversuche und die daran sich schließenden Erörterungen haben direkt nichts zu tun mit der Frage betreffend die Fähigkeit der Verengerung und Erweiterung der Lungengefäße; denn die beiden Substanzen Pilokarpin und Muscarin sind ohne jeden Einfluß auf dieselben. Die genannten Versuche dienten nur indirekt als Beweis für die Richtigkeit der Deutung, welche wir den Imidokurven gaben. Dadurch, daß hier ähnliche dynamische Verhältnisse am Gasdruck geschaffen wurden, ohne jede Gefäßwirkung, sondern durch andersartige Zirkulationsstörung, wird die richtige Beurteilung der bei Imido erhaltenen Kurven gefördert. Als weiteres interessantes Ergebnis der Kurven 3 und 4 sei noch erwähnt, daß die angewandten Dosen Pilokarpin und Muscarin keine Bronchokonstriktion hervorrufen, die sich in einer Volumverkleinerung der Lunge bzw. in einer Druckerhöhung des zuströmenden Gases bemerkbar macht. Ob bei größeren Dosen dies möglich ist, oder ob Bronchokonstriktionen sich überhaupt plethysmographisch an der ruhigstehenden Lunge nicht oder zuwenig ausdrücken, bleibe dahingestellt. Dieses negative Ergebnis bei der respiratorisch ruhenden Lunge macht es wahrscheinlich, daß die Blähung, welche die atmende Lunge bei Bronchokonstriktion zeigt, auf einen besonderen Mechanismus zurückzuführen ist. Falls es noch nötig wäre, so diente dies als weitere Widerlegung der Angabe E. Webers, unsere starken Plethysmogrammsenkungen bei Imido, die wir bei der früheren Methode erhielten, seien nur durch Volumverkleinerung der Lunge infolge Bronchostenose bedingt, zumal ja dort erst noch die supponierte Webersche Gefäßerweiterung überkompensiert werden müßte. Aus alledem ergibt sich, daß Volumveränderungen der respiratorisch ruhiggestellten Lunge jedenfalls in viel höherem Grade abhängen von der Kontraktion der glatten Muskulatur in den Gefäßen als von der in den Bronchien.

Wenn es sich also nur darum handelt die Volumschwankungen der Lunge, welche durch Zirkulationsänderungen bedingt sind, wiederzugeben, so verdient unsere frühere Methode[1]) beinahe den Vorzug. Das Plethysmogramm wird dann nicht sekundär durch die Änderungen des Gasdruckes beeinflußt. Ganz sicheren Aufschluß erhält man durch die Anwendung beider Methoden nacheinander.

Adrenalinversuche.

Von weiteren Substanzen bot namentlich Adrenalin ein Interesse, weil E. Weber[2]) von demselben annimmt, daß es eine sehr deutliche und langdauernde Verengerung der Lungengefäße hervorrufe. Fig. 5 zeigt uns das Ergebnis einer solchen Injektion. Die in gewohnter Weise narkotisierte und operierte Katze erhielt $^1/_{20}$ mg Adrenalin intravenös. Zuerst macht sich auf der Kurve die Steigerung des Carotisdruckes bemerkbar, in Übereinstimmung mit unseren früheren Ergebnissen[3]). Da die Wirkung des Adrenalins eine rein periphere ist, so sollte man erwarten, daß die Lungengefäße, die ja zuerst und unverdünnt die Wirkung des Giftes erfahren, auch zuerst spezifisch darauf reagieren. Das ist aber nicht der Fall, und dieses zeitliche Verhältnis spricht schon gewichtig gegen die Webersche Auffassung. Nachdem dann im großen Kreislauf die Konstriktion begonnen hat, werden von dort größere Blutmassen in das Venensystem und in den rechten Vetrikel hinübergeschoben. Dadurch steigt der Druck in der Pulmonalis, und ferner steigt durch den vermehrten Zufluß an Blut das Plethysmogramm der Lunge. Die Verhältnisse liegen hier somit mechanisch ganz ähnlich, wie wenn man durch Einspritzen von Flüssigkeit in den rechten Ventrikel das Volumen vermehrt hätte (vgl. Fig. 1 der vorangehenden Abhandlung). Jede vermehrte Durchblutung der Lunge führt aber, wie wir im vorausgehenden deutlich bewiesen haben, zu einer Steigerung der O_2-Resorption daselbst, was wiederum einen Abfall des vorher konstanten Gasdruckes zur Folge haben muß. Durch diese Druckabnahme auf ihrer Innenfläche wird die Lunge weniger gebläht, ihr Volumen muß trotz der etwas größeren Blutmenge abnehmen, weil die Verminderung an Gas die Vermehrung an Flüssigkeit überkompensiert, genau wie bei der direkten Injektion in den kleinen Kreislauf, nur dauert hier diese vermehrte Zufuhr an Blut eben viel länger an als dort. Das Plethysmo-

1) a. a. O. Bd. 76 und 77.
2) a. a. O. 1912.
3) a. a. O. Bd. 76, S. 134.

gramm sinkt daher sogar etwas unter den Ausgangswert, entsprechend dem auch deutlich gesunkenen Gasdruck. Würde es sich um eine Gefäßkonstriktion handeln, so müßte einerseits das Plethysmogramm viel tiefer und rascher sinken, andererseits der Pulmonalisdruck[1]) höher steigen (vgl. die Imidokurven). In diesem Falle wäre aber ein länger-

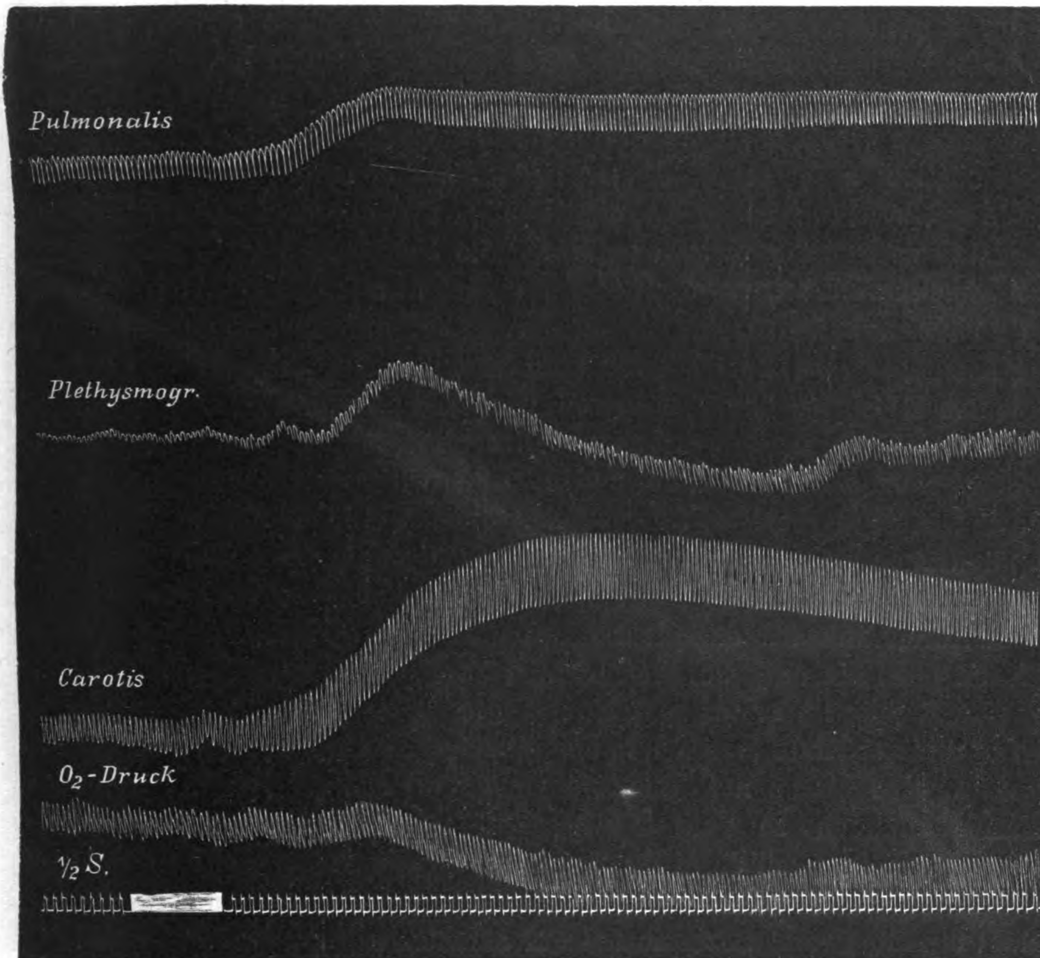


Fig. 5. Bei der Marke der Zeitregistrierung Injektion von $^1/_{20}$ mg Adrenalin.

dauerndes Sinken des Gasdruckes nicht möglich, weil ja die Gefäßverengerung notwendig zu einer Verminderung der O_2-Resorption und damit zur Steigerung des Gasdruckes führen müßte, wie dies die

1) Das geringe Steigen des Pulmonalisdruckes bei Adrenalin rührt her einesteils von der verstärkten Herztätigkeit, anderenteils von dem vermehrten Blutzufluß. Die Pulmonaliskurve verläuft deshalb auch ungefähr parallel der Carotiskurve und folgt nicht den durch die Gasdruckänderung bedingten Volumschwankungen der Lunge.

Imidokurven zeigen. Wir dürfen somit aus dieser Kurve den Schluß ziehen, daß Adrenalin die Lungengefäße nicht verengt. Wie wir schon in unserer früheren Arbeit dargelegt, wäre dies auch ganz irrationell. Irgendwohin muß doch die aus dem großen Kreislauf gepreßte Blutmenge, zum Teil wenigstens, abfließen können, und deshalb haben wir auch die Lungengefäße als das »Überlaufventil« der Adrenalinwirkung bezeichnet. Dieselben stellen sich somit in dieser Beziehung pharmakologisch offenbar mehr an die Seite der Koronargefäße. Leider konnten wir auch diesmal nicht feststellen, ob eine aktive Gefäßerweiterung stattfindet, denn es erscheint ganz unmöglich, zu entscheiden, was passive Dehnung der Gefäße durch die größere Blutmenge ist und was allenfalls aktive Erweiterung. Praktisch ist es auch gleichgültig. Die Hauptsache ist, daß durch Adrenalin die Lungendurchblutung und damit die O_2-Aufnahme deutlich gefördert wird. Die Angabe, daß Adrenalin isolierte Pulmonalisstücke kontrahiere, können wir nicht als Beweis gegen unsere Ergebnisse ansehen, weil wir bei normaler Zirkulation und intaktem Nervensystem arbeiten. Dieser hier experimentell erkannte Unterschied zwischen Imido- und Adrenalinwirkung ist auch praktisch am Menschen bereits festgestellt worden. Die Mutterkornersatzpräparate, welche bestimmte Mengen β-Imidazolyläthylamin enthalten, wirken ungünstig auf die Zirkulation, verursachen oft schwere Cyanose; bei Adrenalin wird das nicht beobachtet. Das erstere Präparat belastet eben einseitig nur den rechten Ventrikel durch Erhöhung des Widerstandes in der Lunge, während beim Adrenalin die Belastung des kleinen Kreislaufes lediglich in der vermehrten Zufuhr von Blut besteht. Würde sich hierzu noch die Gefäßverengerung in der Lunge, wie bei Imido addieren, so wäre das Adrenalin schon längst therapeutisch verschwunden, weil der rechte Ventrikel diese Belastung oftmals nicht aushalten würde. Dieser Unterschied zwischen Imido und Adrenalin legt uns die Frage nahe, ob bei der asthmaerzeugenden und asthmalösenden Wirkung der beiden Mittel nicht auch zirkulatorische Einflüsse eine Rolle spielen.

Zusammenfassung.

Mittelst einer neuen Methode kann die pharmakologische Beeinflussung der Lungenzirkulation bestimmt werden. Es wird einerseits der Druck in der Carotis und der Pulmonalis gemessen sowie das Plethysmogramm der Lunge geschrieben, andererseits wird auch die Veränderung der von der Durchblutungsgröße abhängigen Sauerstoffresorption in der Lunge registriert.

Es ergibt sich, daß β-Imidazolyläthylamin (Imido) die Lungengefäße stark kontrahiert im Gegensatz zu den Gefäßen des großen Kreislaufs. Infolge dieser geringeren Durchblutung nimmt die O_2-Resorption in den Alveolen rapide ab. Eine Verkleinerung des Lungenvolumens durch Kontraktion der Bronchialmuskeln ist weder bei dieser Substanz noch bei Pilokarpin oder Muscarin festzustellen. Die beiden letzten Substanzen verringern ebenfalls die O_2-Resorption in der Lunge, aber nur in Folge der Verschlechterung der Zirkulation daselbst durch Verlangsamung des Herzschlages ohne Einwirkung auf die Gefäße.

Bei Adrenalin läßt sich keine Verengerung der Lungengefäße nachweisen; sie scheinen also auch hier, wie bei Imido, in umgekehrter Weise zu reagieren gegenüber den Gefäßen des großen Kreislaufes. Dagegen wird durch die bessere Durchblutung der Lunge die O_2-Resorption bedeutend gefördert.

Diese Ergebnisse decken sich vollkommen mit denen, welche wir früher mittelst einer anderen Methodik erhalten haben; sie dürfen nun als gesichert betrachtet werden. Die ihnen entgegenstehenden Resultate von E. Weber sind auf dessen Versuchstechnik zurückzuführen.

XVII.

Aus dem tierphysiologischen Laboratorium der landwirtschaftlichen Hochschule und dem organisch-chemischen Laboratorium der technischen Hochschule zu Berlin.

Über die pharmakodynamische Wirkung von Säureestern des tertiären Trichlorbutylalkohols.

Von

A. Loewy und R. Wolffenstein.

In einer in den Berichten der deutschen chemischen Ges. kürzlich von R. Wolffenstein, A. Loewy und M. Bachstez veröffentlichten Mitteilung wurde über eine größere Zahl von Säureestern des tertiären Trichlorbutylalkohols berichtet, wobei im wesentlichen die chemischen Gesichtspunkte in Verhalten und Darstellung der Ester hervorgehoben wurden, während die Ergebnisse der zugleich vorgenommenen pharmakodynamischen Prüfung nur kurz gestreift wurden.

An dieser Stelle soll nun auf diesen letzteren Punkt, d. h. auf die Wirkungen der Ester im Säugetierorganismus, näher eingegangen werden. Das erscheint gerechtfertigt nicht nur, weil es sich um eine bisher unbekannte Gruppe von Körpern handelt, sondern insbesondere auch weil die Ergebnisse der Untersuchungen auffällig waren, insofern sie nicht den theoretischen Voraussetzungen entsprachen, die man im Hinblick auf andere analog konstituierte Verbindungen erwarten konnte.

Aus den in der genannten Arbeit näher erörterten Gründen nämlich konnte man annehmen, daß die Säureester die Wirkung der in ihnen enthaltenen Komponenten, also der Säure und des Alkohols, zeigen würden; es ergab sich aber schon bei den ersten Prüfungen, daß die hier vorliegenden Säureester ganz selbständige Wirkungen äußerten, und daß die sehr intensive — schnellen und tiefen Schlaf erzeugende — Wirkung des in ihnen enthaltenen tertiären Trichlorbutylalkohols nicht mehr zur Geltung kam.

Zur Sicherstellung dieses Befundes wurde eine sehr große Zahl von Estern des Trichlorbutylalkohols hergestellt, die alle in einer mehr oder minder großen Anzahl von Versuchen von uns auf ihre Wirkungen untersucht wurden. Dabei bestätigte sich der von vornherein erhobene Befund, daß nämlich diese Ester nicht — wie oben erwähnt — die Wirkung der Säure und des Alkohols, aus denen sie zusammengesetzt sind, erkennen lassen; vielmehr waren sie entweder wirkungslos oder äußerten Effekte, die man auf Grund ihrer Bestandteile nicht hätte erwarten sollen und die der Wirkung dieser Bestandteile teilweise direkt entgegengesetzt waren.

Aus diesen Ergebnissen muß man demnach den allgemeinen Schluß ableiten, daß die im folgenden behandelten Ester des Trichlorbutylalkohols (und wie sie verhalten sich auch einige weitere, hier nicht besprochene) im Organismus des Kaninchens, das bisher allein als Versuchstier diente, nicht gespalten werden.

Zunächst sei eine Übersicht der zur Besprechung gelangenden Ester des Trichlorbutylalkohols gegeben. Untersucht wurden:

1. Essigsäureester[1])
2. Chloressigsäureester
3. Trichloressigsäureester
4. Diäthylaminoessigsäureester
5. Dimethylaminoessigsäureester
6. Piperidylessigsäureester
7. Propionsäureester
8. Isovalerylester
9. Diäthylaminoisovaleriansäureester
10. Brenztraubensäureester
11. neutraler Malonsäureester
12. neutraler Diäthylmalonsäureester
13. saurer Diäthylmalonsäureester
14. gemischter Malonsäureester (Athyltrichlorbutylester der Malonsäure)
15. Allophansäureester
16. Dibromzimtsäureester.

Es handelt sich danach um Ester, die eine Reihe homologer einbasischer Fettsäuren enthalten, wie auch halogenisierte Fettsäuren, amidierte Fettsäuren, eine Ketosäure (Brenztraubensäure);

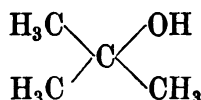
---

1) Bei der Darstellung der Ester hatten wir uns der dankenswerten Hilfe des Herrn Dr. Bachstez zu erfreuen.

sodann zweibasische Fettsäuren (Malonsäure), und diese wieder in Form ihrer sauren und neutralen Ester; endlich aromatische Säuren (Bromzimtsäure).

Vor der Mitteilung der Wirkung der einzelnen Ester seien zur Charakterisierung der Wirkung des Trichlorbutylalkohols und zur Ermöglichung eines Vergleiches mit den Esterwirkungen einige mit dem Alkohol angestellte Versuche angeführt.

a) Trichlorbutylalkohol.



Versuch 1.

12. XI. 1912. Trichlorbutylalkohol. Mittelgroßes Kaninchen; 0,5 g, Schlundsonde. Schnell eintretende Mattigkeit, legt sich nieder. Augen fast ganz geschlossen, reagieren kaum. Atmung ruhig, tief (36 mal); reagiert heftig auf Kneifen. Bleibt so schlafend mehrere Stunden. 13. XI. erholt.

Versuch 2.

15. XI. 1912. Dieselbe Substanz. 0,5 g, ebenso gereicht. Tier schläft bald (12,00 Uhr mittags). Ebenso noch 10,30 Uhr p. m. Am folgenden Morgen noch dösig, mittags noch schwach. Am nächsten Tage erholt. Reflexe waren herabgesetzt, aber erhalten.

Versuch 3.

6. VI. 1913. Dieselbe Substanz. 1 g per os um 10,50 Uhr a. m. 10,54 Uhr a. m. Tier schwach, taumelt etwas bei Bewegungen. 10,56 Uhr a. m. legt sich halb auf die Seite, läßt sich umlegen, bleibt liegen, Augen offen, 68 Atemzüge pro Minute. 11,08 Uhr a. m.: 40 Atmungen, etwas exspiratorischdyspnoisch. Pupillen $^1/_3$ weit, Augen halb geschlosesn, Corneae reagieren nicht. Keine Reaktion auf Schlagen, doch Kopfheben bei Kneifen der Ohren.

7. VI. 1913. 7,00 Uhr a. m. Tier liegt noch auf der Seite, 20 ganz flache Atmungen. Temperatur im After: 23° C. Tier wird in Wolltuch eingewickelt und warm gelegt; reagiert kaum auf Kneifen der Ohren.

9. VI. 1913. Tier hat sich so weit erholt, daß es aufrecht sitzt. Temperatur in ano: 30° C. Tier wird neu eingewickelt.

10. VI. 1913. Es liegt wieder mehr auf der Seite, dösig, doch erhebt es sich auf Reizung; dabei ist der Vorderkörper beweglich, Hinterkörper paretisch. Bis jetzt (d. h. seit 4 Tagen) ohne Nahrungsaufnahme. Temperatur in ano: 34° C. Linke Cornea stark getrübt. Tod am 10. VI. abends.

Hiernach machen schon **0,5 g** einen schnell eintretenden Schlaf, der stundenlang anhält unter Herabsetzung der Reflexerregbarkeit, besonders der der Cornea[1]).

Bemerken möchten wir, daß der Tribrombutylalkohol nicht die energisch narkotisierende Wirkung des Trichlorbutylalkohols hat, wie man hätte vermuten können. Das zeigen die folgenden Versuche:

b) Tribrombutylalkohol.

Versuch 4.

6. XI. 1912. Kaninchen von 1100 g Gewicht erhält **0,25 g** Tribrombutylalkohohol. Das Präparat wurde gelöst in etwas Alkohol, dazu Wasser ad 40 ccm, eingegossen mit Schlundsonde. Tier liegt nach 10 Minuten auf der Seite; liegt so noch nach $^3/_4$ Stunden 40 Atmungen, 210 Pulse pro Minute. Reagiert nicht auf Reize, auch Auge fast reaktionslos. Augen offen. Zeitweise geringe zuckende Bewegungen der Beine und der Augenlider. Hier spielt Alkoholwirkung mit.

Versuch 5.

8. XI. 1912. Von der gleichen Substanz werden **0,3 g** in einer minimalen Alkoholmenge gelöst, dann Wasserzusatz, so daß eine dicke milchige Emulsion entsteht, diese per Schlundsonde eingeführt. Etwas dösig nach 15 Minuten, läßt sich auf die Seite legen, ohne sich sofort wieder aufzurichten. Bald wieder mobil. Bleibt so.

Versuch 6.

9. XI. 1912. Von der gleichen Substanz werden 0,65 g Aqua suspendiert. Eingeführt per Schlundsonde. Nach $^1/_2$ Stunde etwas dösig. Bleibt auf der Seite liegen. Augen offen. Reflexe erhalten (ebenso waren sie es in Versuch 5). Nach einigen Stunden erholt.

Versuche mit den Estern des Trichlorbutylalkohols.

1. Essigsäureester.


$(H_3CCO)OC_4H_6Cl_3$. (81 %)[2]).

Versuch 7.

30. V. 1913. Per os **1 g** an ein Kaninchen von etwa 2 kg um 11,45 Uhr a. m. — 12,00 Uhr mittags nichts Besonderes. — 12,25 Uhr p. m.: Tier schlapp, läßt sich auf die Seite legen, springt dann auf, taumelt. 12,20 Uhr p. m.: Taumeln stärker. 12,30 Uhr p. m.: Tier läßt sich um-

1) Bemerkenswert ist, daß eine schädliche Wirkung auf das Herz, wie sie dem gleichfalls polyhalogenhaltigen Chloralhydrat eigentümlich ist, beim Trichlorbutylalkohol nicht beobachtet werden konnte.

2) Die hinter den Formeln eingeklammerten Zahlen geben den Prozentgehalt der Verbindungen an Trichlorbutylalkohol an.

legen, bleibt liegen, Augen halb geschlossen, Atmung ruhig und gleichmäßig. Lebt noch um 4,00 Uhr p. m.; reagiert nicht auf leichte Berührung oder Kneifen des Ohres, macht jedoch Versuche aufzuspringen bei starkem Kneifen des Schwanzes. Tot gefunden am 31. V. früh.

2. Chloressigsäureester.



$(ClH_2CCO)OC_4H_6Cl_3$. (70%.)

Versuch 8.

18. IX. 1913. 10,45 Uhr a. m. Ein Kaninchen, a, erhält mittelst Schlundsonde, mit Wasser gemischt, 0,5 g, ein zweites, b, 1 g eingegeben. Bis 1,15 Uhr p. m. werden beide Tiere beobachtet. Sie sitzen dösig in der Ecke, Tier b schlapp, beide Tiere lassen sich umlegen, richten sich indes bald auf. Tier b schwächer als a. Augen beider Tiere halb geschlossen. Bei Berührung laufen beide umher. Tiere machten tagelang kranken Eindruck, fraßen schlecht, saßen umher, allmählich Besserung, schneller bei Tier a bis zum 24. IX. 1913.

3. Trichloressigester.



$(Cl_3CCO)OC_4H_6Cl_3$. (55 %.)

Versuch 9.

9. II. 1913. Kaninchen von $2^1/_2$ kg per os 1 g Trichloressigsäuretrichlorbutylalkohol; keine Erscheinungen während mehrerer Stunden. 10. II. 1913 mobil.

Versuch 10.

7. II. 1913. Kleineres Kaninchen. Präparat vom vorigen Versuch in 1%iger Sodalösung. 1 g Substanz per os. Nach $^1/_4$ Stunde normal; nach 1 Stunde läßt es sich leicht auf die Seite legen; nach $2^1/_2$ Stunden normal; nach $3^1/_2$ Stunden Tier etwas müde, schwankt bei Bewegungen, ebenso $4^1/_2$ Stunden nach Eingießung, ebenso noch $6^1/_2$ Stunden danach.

Eine Wirkung des Essigsäureesters trat langsamer ein als beim Trichlorbutylalkohol, und die beobachteten Erscheinungen entsprachen nicht denen des letzteren. Zudem erwies sich der Ester in einer Dosis als tödlich, die niedriger liegt als die tödliche Dosis der Komponenten. Man könnte ja auch unter Annahme einer eingetretenen Spaltung diese Differenzen zu erklären versuchen, da gewisse narkotische Eigenschaften dem Ester nicht abgehen. Jedoch würde es sich dabei zunächst nur um Hypothesen handeln.

Anders liegt es schon bei dem Monochloressigsäureester. Bei diesem ist von einer narkotischen Wirkung nichts mehr zu merken. Dabei erzeugt er in der niedrigen Dosis von $^1/_2$ g schon viele Tage lang bemerkbare Krankheitserscheinungen.

Auch der Trichloressigsäureester führte nicht zu narkotischen Effekten. Bei einem kleineren Tier machte er in Dosis von **1 g** eine gewisse Schwäche, bei einem größeren dagegen keine wahrnehmbaren Erscheinungen. —

Der Essigsäureester ist anscheinend am giftigsten, weniger giftig der Monochloressigsäureester, am wenigsten giftig der Ester der Trichloressigsäure.

Ein ganz anderes Bild erhält man, wenn an Stelle des Chloratoms die Diäthylaminogruppe dem Essigsäureester eingefügt wird. Das so gebildete Produkt zeigt typische und stark schlafmachende Eigenschaften.

Angesichts der schon in den ersten Versuchen mit dem Diäthylaminoessigsäuretrichlorbutylester auffallenden Wirkung wurde eine größere Zahl von Versuchen (im ganzen 16) ausgeführt um die untere wirksame Grenze sowie die obere ohne Schädigung zulässige und die tödliche Dosis festzustellen. Ferner wurden einige Versuche mit subkutaner Zufuhr, wobei zugleich die Wirkung auf den Blutdruck bestimmt wurde, angeschlossen.

4. Diäthylaminoessigsäureester.

Diäthylglycinester.



$[(C_2H_5)_2NH_2CCO]OC_4H_6Cl_3$. (74%.)

Versuch 11.

15. VII. 1913. Aminoverbindung[1]. 1,00 Uhr p. m., $^1/_2$ ccm = **0,05 g** wird mit Wasser in den Magen eines $1\,^1/_2$ kg schweren Kaninchens gegossen. Tier bald etwas matt. 1,10 Uhr p. m. läßt es sich auf die Seite legen. 1,15 Uhr p. m. ebenso. Bleibt dann liegen mit geschlossenen Augen und angezogenen Beinen. Bei Anblasen und Berühren keine Reaktion. Bei starkem Anpacken springt es auf und läuft kräftig ohne zu taumeln und ohne eigentliche Müdigkeitserscheinungen umher.

1,45 Uhr p. m.: Derselbe Zustand; bleibt beim Umlegen liegen, bis es gestört wird. Erholt sich gegen Abend.

Versuch 12.

Versuch mit **0,1 g** per os mißglückt.

Versuch 13.

16. VII. 1913. Dasselbe Kaninchen von Versuch 11, per os **0,2 g** = **2** ccm der Aminoverbindung. Bald müde, Tier läßt sich umlegen, liegt, erhebt sich auf Reize, um sich gleich wieder zu legen. Bleibt so bis gegen Abend. Abends munter, doch weniger als das im Versuch 14.

---

1) So sei der Kürze halber der Diäthylaminoessigsäuretrichlorbutylester bezeichnet.

Versuch 14.

16. VII. 1913. Ebenso großes Kaninchen wie im Versuch 13. Erhält mittags 3 ccm = 0,3 g Aminoverbindung. Wird schwerer müde als Versuch 13. Verhält sich dann wie dieses; abends munter.

Versuch 15.

5. VI. 1913. Per os $^1/_2$ g Aminoverbindung um 12,00 Uhr mittags. 12,08 Uhr p. m.: Hinterteil des Kaninchens etwas schlaff, schwaches Taumeln bei Bewegungen. 12,30 Uhr p. m.: Tier sitzt mit gesenktem Kopf in einer Ecke. 12,45 Uhr p. m.: Es läßt sich umlegen, liegt, läßt den Kopf sinken. Es versucht, sich dann wieder aufzurichten, was mit Mühe unter Anlehnung an das Gitter gelingt. 1,00 Uhr p. m.: Liegt auf der Seite, schläft. Schwache Berührung der Haut und der Cornea machen nichts. Augen offen, Corneae reagieren schwach. 52 Atemzüge pro Minute, gleichmäßig und tief. Schlaf noch um 4,00 Uhr p. m. und um 7,00 Uhr. p. m. Um 10,00 Uhr p. m. halb wach. Den 6. VI. früh munter, doch scheinbar etwas übererregt.

Versuch 16.

24. I. 1914. 10,37 Uhr a. m. Von einer 3,3 $^0/_0$ igen Lösung werden 15 ccm = 0,5 g einem kleinen grauen Kaninchen per os eingegeben. 10,40 Uhr a. m.: Kaninchen sitzt ruhig und putzt sich. 11,45 Uhr a. m.: Tier ruhig, schlapp, läßt sich umlegen. 12,00 Uhr mittags: Tier legt sich auf die Seite, beginnt zu schlafen. 12,15 Uhr p. m.: Schläft. Erwacht leicht durch Reize. 1,30 Uhr p. m.: Tier erhebt sich manchmal, taumelt, legt sich wieder nieder, schläft noch um 2 Uhr p. m. Nächsten Tag Tier mobil.

Versuch 17.

17. VII. 1913. Kaninchen von Versuch 14. Erhält per os 6 ccm einer 10 $^0/_0$ igen Lösung = 0,6 g Aminoverbindung. Wird erst nach einer halben Stunde deutlich müde, dann zunehmend matter. Nach 1 Stunde läßt es sich umlegen, bleibt liegen. Liegt dann mit langsamer und schnarchender Atmung einige Stunden. Augen halb geschlossen, reagiert nicht auf sanfte Berührungen. Später richtet es sich auf, taumelt mit halbgeschlossenen Augen, läßt sich wieder hinlegen. Setzt sich gleich wieder auf, taumelt und bleibt mit gesenktem Kopf sitzen. 60 Atmungen pro Minute (2 Stunden nach Zuführung des Mittels). Nach einer weiteren Viertelstunde nur 44 Atmungen. 18. VII.: Wieder annähernd normal; sitzt nur noch abnorm ruhig. 19. VII.: Ganz normal.

Versuch 18.

24. I. 1914. 11,30 Uhr a. m. Substanz und Lösung wie in Versuch 16. (3,3 $^0/_0$ ige Lösung.) Größeres weibliches Tier, erhält 20 ccm = 0,6 g per os. Nach 20 und 40 Minuten keine Wirkung, ebensowenig um 1,00 Uhr p. m. Dann wird das Tier schlaff, läßt sich umlegen, erhebt sich taumelnd wieder. 1,30 Uhr p. m.: Tier liegt auf der Seite und schläft. Corneae schwach reagierend. Augen $^3/_4$ geschlossen. 25. I.: Tier mobil.

Versuch 19.

15. I. 1914. 11.35 Uhr a. m. Zur Verwendung gelangt bei diesem Versuch eine **40 %ige weinsaure Lösung**. Es werden gegeben **1,5 ccm = 0,6 g.** 11,44 Uhr a. m.: Tier taumelt bei Bewegungen, legt sich auf die Seite. Bei Berührung nur halbgeglückter Versuch aufzuspringen. 11,55 Uhr a. m.: Tier liegt auf der Seite, Augen halb geschlossen, schläft. Kornealreflex träge. 12,00 Uhr mittags schnarchende Atmung, auf starkes Kneifen an Schwanz und Pfote träges Erheben von Kopf und Hals, die gleich zurücksinken. 12,30 Uhr p. m.: Derselbe Zustand. Berühren des Tieres ohne Effekt. Berührung der Corneae macht langsame Verengerung der Lidspalte. 1,00 Uhr p. m.: Tier hat sich aufgerichtet, taumelt in die Ecke, wo es zusammengekauert liegen bleibt. 1,30 Uhr p. m.: Tier schläft. Nach einigen Stunden Wiedererwachen. Nächsten Tag Tier mobil.

Versuch 20.

4. VI. 1913. Aminoverbindung 12,15 Uhr p. m.: **3/4 g** mit Schlundsonde. Nach 2 1/2 Minuten schlapp, Augen fast geschlossen. 6 Minuten nach Eingabe liegt das Tier auf der Seite. Schläft seit 12,45 Uhr p. m., reagiert dabei noch auf Kneifen. 4,30 Uhr p. m.: Tier schläft noch. 5. VI. 1913 mittags: Tier noch schlapp, sonst munter.

Versuch 21.

18. VII. 1913. Kaninchen erhält mittags **9 ccm = 0,9 g** Amino. Liegt bald schlafend da, schläft noch fest am Abend und am Morgen des 19. VII. Gegen Mittag etwas Ermunterung beim Aufnehmen. Wird in einen Sack gesteckt, aus dem nur der Kopf herausragt. Schläft weiter, schwer zu wecken, reagiert kaum auf Berührung und Ziehen. Zunge hängt am rechten Mundwinkel heraus; bei Traktion an ihr eine Kaubewegung. Tier abgekühlt.

Versuch 22.

29. VII. 1913. Kaninchen von etwa 1800 g, erhält **10 ccm = 1 g** Amino per os (aus anderer Darstellung, durch Alkohol und Äther gereinigt). Tier läßt sich 3 Minuten nach der Eingießung, d. h. um 1,15 Uhr p. m. schon auf die Seite legen, setzt sich jedoch wieder auf. 1,17 Uhr p. m.: Tier schlapp, Bewegungen etwas träge. 1,30 Uhr p. m.: Derselbe Zustand, keine Anzeigen starker Müdigkeit. 1,30 Uhr p. m.: Leichtes Taumeln bei Bewegungen. Abends schläft das Tier, wird in einen Sack gewickelt. 30. VII. mittags: Kopf des Tieres kalt, Augen reagieren nicht bei Berührung oder auf Licht. Pupillen trübe, mittelweit. 1,00 Uhr p. m.: Pupillen maximal weit, Lippen cyanotisch. Tier wird ausgewickelt, es ist ziemlich warm; unregelmäßige flache Atmung. Tier stirbt abends.

Versuch 23.

7. VIII. 1913. Blutdruckversuch. Mittelgroßes Kaninchen. Blutdruck (BD) beobachtet 11 Minuten lang. Er beträgt 106—110 mm Hg (11,04 Uhr a. m. bis 11,15 Uhr a. m). 11,15 Uhr a. m. subkutane Einspritzung von 0,5 g »Amido« in 5 ccm Wasser (Präparat vom 31. VII.).

11,18 Uhr a. m. = 98 mm Hg.
11,20 » a. m. = 84—86 mm Hg.
11,22 » a. m. = 90—96 » » (sensible Erregung, Tier schläft).
11,24 » a. m. = 80—84 » » (Corneae ganz reaktionslos).
11,26 » a. m. = 64—68 » »
11,35 » a. m. = 56—60 » » Anblasen und starkes Kneifen ändern den Blutdruck absolut nicht.
11,37 Uhr a. m. = 70—72 mm Hg.
11,39 » a. m. = 76—78 » »
11,41 » a. m. = 84—88 » » gänzlich reaktionslos. Lange Inspirationen mit Stillstand auf der Höhe der Inspirationen, 15 Atmungen pro Minute. Stoßweiße Exspirationen. 155 Herzschläge. Zuweilen steigt der Blutdruck vorübergehend auf 92—96 mm Hg, um gleich wieder zu sinken, auf
11,49 Uhr a. m. = 76—80 mm Hg.
11,50 » a. m. = 70—74 » » Tier läßt festen Kot.
11,57 » a. m. = 70—74 » »
12,00 » mittags Temperatur in ano: 32,5° C. Beim Messen bleibt der Blutdruck ungeändert 74—76 mm.
12,05 Uhr p. m. BD 80 mm.
12,15 » p. m. BD der gleiche. Kaninchen in Sack gepackt. Wird abends tot aufgefunden. Es war erwacht, aus dem Sack herausgeklettert, hatte nur noch die Sackschnur um den Hals, lag mit dem Kopf nach unten in einem Wasserausguß, in dem es wohl erstickt ist.

Versuch 24.

9. VIII. 1913. Neues Kaninchen, BD um 10,52 Uhr a. m. 106 bis 110 mm Hg. 10,55 Uhr a. m.: BD der gleiche. Erhält subkutan 0,25 g »Amino« in 10%iger Lösung.

10,56 Uhr a. m. = 108—110 mm Hg.
10,58 Uhr a. m. = 112—114 » »
11,01 » a. m. = 110 mm Hg.
11,04 » a. m. = 110 » » Tier hat den Kopf aus dem Halter herausgerissen; läßt sich zurechtlegen, ohne zu reagieren; liegt dann, ohne daß der Kopf wieder festgemacht wird, still.
11,05 Uhr a. m. = 116 mm Hg.
11,07 » a. m. = 116 » »
11,11 » a. m. = 116 » » Zittern der vorderen Extremitäten. Bei Berührung der Wangenhaut leichte Abwendung des Kopfes. Berührung der Corneae fast ohne Lidreaktion.
11,13 Uhr a. m. = 116—120 mm Hg.
11,14 » a. m., d. h. 19 Minuten nach der ersten Injektion, wiederum subkutan 0,25 ccm »Amino« in 5 ccm Wasser.
11,15 Uhr a. m. = 120 mm Hg.
11,16 » a. m. = 114 » »
11,19 » a. m. = 78—80 mm Hg.
11,22 » a. m. = 80 mm Hg.
11,23 » a. m. = 82—86 mm Hg. Tier ganz reaktionslos.

11,25 Uhr a. m. 98—100 mm Hg.
11,27 » a. m. 98—100 » » Bei Berührung der Corneae keine Änderung des BD. Bei Streicheln der Kopfhaut starke Schwankungen des BD. nach oben und unten, die in wenigen Sekunden vorübergehen.
11,29 Uhr a. m. 100 mm Hg. Pulse 130, Atmungen 16 pro Minute.
11,35 » a. m. 98—100 mm Hg. BD-Schwankungen werden größer als zuvor, stärkere Abweichungen mit den Atembewegungen.
11,45 Uhr a. m. Versuch beendet. Tier kommt in einen Sack; schreit dabei und sträubt sich etwas.

Am 10. VIII. 1913 früh lebt das Tier noch. Ebenso auch noch am 11. VIII. gegen Abend, ist jedoch schwach und taumelig. Es stirbt spät am Abend des 11. VIII. 1913.

5. Dimethylaminoessigsäuretrichlorbutylester.

Versuch 25.

21. I. 1914. 12,30 Uhr p. m.: Dimethylaminoessigsäureester. a) Kleines Kaninchen, erhält per os **1 g**. Liegt 12,39 Uhr p. m. schlafend auf der Seite, wird in einen Sack gewickelt, um Temperaturerniedrigung zu vermeiden, stirbt in der Nacht. b) größeres Kaninchen als sub a) 12,12 Uhr p. m.: **0,5 g**. Zunächst kein Schlaf. Bald etwas taumelnd, sonst nichts. Nachmittags Schlaf. Liegt dabei ruhig auf der Seite, abends wieder munter, am nächsten Tage mobil.

Die vorstehenden Protokolle zeigen, daß bei mittelschweren Kaninchen ($1^1/_2$ kg) schon **0,05 g** der Aminoäthylverbindung, per os gegeben, zu einem schlafartigen Zustand führen, der durch stärkere Berührungsreize unterbrochen wird. — Vielstündigen leisen Schlaf machen **0,2—0,3 g** (Versuch 13—14).

Intensiver ist die Wirkung von **0,5—0,6 g** (Versuch 15—19). Der Schlaf ist tiefer, das künstliche Erwecken schwerer; der Schlaf kann vom Mittag bis zum späten Abend dauern. Am folgenden Tage verhielten sich die Tiere normal, bis auf eins (Versuch 17), das sich abnorm ruhig verhielt, jedoch nach weiteren 24 Stunden sich ganz erholt hatte. — Auffallend war ein häufigeres, fast bei jedem Tiere zu beobachtendes, scheinbar spontanes Erwachen, das schnell vorüberging und wieder länger dauerndem Schlafe Platz machte.

Die reflektorische Erregbarkeit war bei Gaben bis zu 0,6 g gegenüber stärkeren taktilen und schmerzhaften Reizen herabgesetzt, aber nicht erloschen. Auch der Kornealreflex war noch, wenn auch schwach, auszulösen.

Erwähnenswert ist ferner, daß der Schlaf verhältnismäßig langsam eintrat, viel langsamer als beim Trichlorbutyalkohol selbst. Er

gleicht weit mehr dem natürlichen, als der schnell und unvermittelt einsetzende, den der Alkohol erzeugt.

Ein schneller Eintritt des Schlafes erfolgte erst bei $^3/_4$ g der Aminoverbindung (Versuch 20). Auch diese Dosis wurde noch gut ertragen; die Nachwirkung war nicht länger als bei einem anderen Tiere nach 0,6 g.

Erst **0,9 g** Aminoverbindung haben Folgen, die verderblich werden können. Es trat (vgl. Versuch 21) Schlaf ein, der gegen 30 Stunden dauerte und zu starker Senkung der Körpertemperatur bei dem Tiere führte. Reflexe waren noch schwach auszulösen. — Als tödliche Dose erwies sich **1 g** der Aminoverbindung. Der Tod trat nach etwa 30 Stunden ein, ohne daß das Tier zuvor erwacht war. Es war gegen Abkühlung geschützt gewesen. Die Reflexe waren hier erloschen; die Atemtätigkeit gegen Ende des Lebens gestört.

Daß der Tod durch Atmungslähmung eintritt, ohne starke Beeinflussung des Zirkulationsapparates zeigen zwei weitere Versuche (23 und 24), in denen die Aminoverbindung subkutan gegeben wurde und in denen zugleich das Verhalten des Blutdruckes festgestellt wurde.

Injektionen von $^1/_2$ g führten zu schneller Reaktionslosigkeit gegen äußere Reize. Der Blutdruck sank allmählich von 108 mm Hg im Mittel auf 58 mm Hg im Mittel, um sich dann jedoch wieder zu heben und beträgt eine Stunde nach der Injektion noch 80 mm Hg. Auch die Zahl der Herzschläge hat nur in mäßigen Grenzen abgenommen; die Atmung dagegen ist stark gestört worden. Die Form der Respiration war abnorm: lange Inspirationen mit Atemstillstand auf ihrer Höhe, stoßweise Exspirationen, und die Zahl der Atemzüge war auf 15 pro Minute gesunken.

Wie aus dem Protokoll hervorgeht, war trotzdem die Dosis nicht unmittelbar tödlich gewesen; das Tier ist aus dem Schlafe wieder erwacht und hatte wieder selbtsändige Bewegungen ausgeführt.

Injektion von **$^1/_4$ g** Aminoverbindung führte noch nicht zu vollkommenem Erlöschen der Reflexe und ließ den Blutdruck bis zu 16 Minuten unverändert. Eine dann folgende zweite Injektion von wiederum $^1/_4$ g führte zu Reaktionslosigkeit, aber zu einer viel geringeren Senkung des Blutdrucks, als eine einmalige Injektion von $^1/_2$ g bewirkt hatte. Der Blutdruck erreichte bald wieder die normale Höhe. Dabei sinkt auch hier die Atemfrequenz — gleichwie im vorigen Versuch — auf 16 herab. — Das Tier lebte noch etwa $2^1/_2$ Tag.

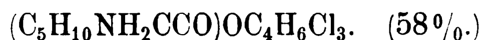
Nach den vorstehend mitgeteilten Beobachtungen stellt der Diäthylaminoessigsäureester des Trichlorbutylalkohols, für Kaninchen

zunächst, ein Schlafmittel dar, bei dem die untere wirksame Dosis relativ weit von der schädlich bzw. tödlich wirkenden entfernt ist. Da erstere bei 0,05 g liegt, letztere bei 1 g, beträgt die tödliche Dosis das zwanzigfache der eben wirksamen. Die Substanz wirkte zuverlässig und erzeugte in mittleren Dosen (0,5—0,6 g) einen länger dauernden mäßig tiefen Schlaf. —

In zwei weiteren Versuchen wurde die Äthylgruppe durch die Methylgruppe ersetzt. — Auch dieser Dimethylester erwies sich als schlafmachend (vgl. Versuch 25a und b). Ebenso wie beim Äthylester war **1 g** die tödliche Dosis. Der Tod trat weit schneller ein als bei der Äthylverbindung; $^1/_2$ g führte zu einem spät einsetzenden, nach einigen Stunden wieder geschwundenen Schlafe. —

Ganz andersartige Wirkungen traten ein, wenn die Diäthyl- bzw. Dimethylaminogruppe durch die Piperidylgruppe ersetzt wurde.

6. Piperidylessigsäureester.



$(C_5H_{10}NH_2CCO)OC_4H_6Cl_3$. (58 %.)

Versuch 27.

20. I. 1914. Zur Verwendung kommen zwei mittelgroße Tiere. Vom Piperidylessigsäuretrichlorbutylester erhält a 0,5 g, b 1 g per os mittags.

Beide Tiere bald unruhig, erregt. Bei b beschleunigte und vertiefte Atmung, die bald wieder nachläßt. Kein Schlaf. Nach $1^1/_2$ Stunden sind die Tiere noch stärker erregt. 7,00 Uhr p. m.: Beide Tiere — b mehr als a — machen erregten Eindruck, entziehen sich dem Versuch, sie zu fassen, taumeln jedoch mit dem Hinterkörper und fallen auf die Seite. Nächsten Tag Tiere noch lebhafter als normal, sonst gesund.

An Stelle der Beruhigung bezüglich des Schlafes machten sich Erregungserscheinungen bemerkbar, mit denen sich eine lähmungsartige Schwäche des Hinterkörpers verband. —

Viel intensiver traten Erregungserscheinungen auf in Verbindungen, in denen die Essigsäure durch höhere Fettsäuren ersetzt wurde.

Schon die Einführung der Propionsäure machte den Ester zu einem Krampfmittel.

7. Propionsäureester.



$(H_5C_2CO)OC_4H_6Cl_3$. (76 %.)

Versuch 28.

25. VI. 1913. Propionsäureester 1 g per os. 1 Minute danach Schreien und Stöhnen. Tier legt sich zu Boden, Atemnot, Zuckungen. Nach $^1/_2$ Minute tonisch-klonische Krämpfe, stark vertiefte und verlangsamte

Atmung. Tier liegt auf der Seite. Bulbi hervorgetreten, Pupillen noch nicht einmal mittelweit. Tod nach mehrmaligem Umherwerfen in Krämpfen. Kein Zeichen von Lungenödem, kein Röcheln, kein Schaum vor der Schnauze bis zum Tode. Sektion: Keine Verletzung, Lungen normal. Magen mit Grünfutter stark gefüllt. Schleimhaut an der Cardia rosigrot. Schneller Eintritt der Todenstarre.

8. Isovalerylester.


$(H_9C_4CO)OC_4H_6Cl_3$. (68%.)

Versuch 29.

9. I. 1914. Isovaleriansäure-Trichlorbutylester: $1/2$ ccm des Öles mit Schlundsonde, mit Wasser nachgespült. Nach 15 Minuten unruhig. Starke Krämpfe. Emporspringen. Tod unter Atemstillstand nach einigen schnappenden Atemzügen.

Versuch 30.

29. I. 1914. Die Substanz von Versuch 29. 11,15 Uhr a. m.: $1/2$ ccm per Schlundsonde. Sitzt danach still in der Ecke des Käfigs. Bei Berührung starke allgemeine Krämpfe mit Lähmungen des Hinterteiles. Das Tier wird im Krampfe um etwa 30 cm fortgeschleudert, aus dem Käfig heraus. Liegt dann schlaff am Boden. Atmung sehr langsam, etwa 20mal pro Minute. Maul offen. Später Maul geschlossen, doch Atmung bleibt abnorm langsam und tief.

8a. Isovalerylester + Trichlorbutylalkohol.

Versuch 31.

1. II. 1914. Kleines Kaninchen; $1/4$ ccm Isovaleriansäureester des Trichlorbutylalkohols + Trichlorbutylalkohol. Tot nach 20 Minuten. Tier nicht genau beobachtet. Versuch zweifelhaft.

Versuch 32.

5. II. 1914. Präparat von Versuch 31. Kaninchen 2 kg, 0,3 Substanz. Nach $3/4$ Stunden Atmung vertieft und verlangsamt. — Tier leistet dabei kräftigen Widerstand; erholt am 6. III.

Versuch 33.

7. II. 1914. Kaninchen, etwa 2 kg. Präparat von Versuch 31. 0,5 g subkutan. Tier nach 25 Minuten schlapp; Hinterteil halb gelähmt. Atmung sehr langsam und tief. Nach $1^1/_4$ Stunde leistet das Tier wenig Widerstand. Nach 24 Stunden erholt.

Versuch 34.

19. II. 1914. Kaninchen erhält das Valeriansäurealkoholgemisch (wie in dem vorigen Versuch) in 1%iger Sodalösung, 1 ccm. Nach $1/4$ Stunde normal; nach $2^1/_2$ Stunden Tier aufgeregt. Hinterbeine schwach. Nach $3^1/_2$ Stunden Hinterteil schlapp; bei Berührung erregtes Aufspringen trotz paretischer Hinterläufe; nach $4^1/_2 - 6^1/_2$ Stunden ebenso nach $8^1/_2$ Stunden: Tier schlapp, schwankt beim Laufen hin und her.

Versuch 35.

21. II. 1914. Wieder Valeriansäureestergemisch wie vorher, 1 ccm. Nach 1/2 Stunde etwas schläfrig, sonst munter. Nach 4 1/2 Stunden: Tier schlapp; schwankt beim Laufen; bleibt beim Legen auf die Seite einige Zeit liegen. Nach 6 1/2 Stunden noch träge; frißt wieder.

Dasselbe Verhalten wie der Propionsäureester zeigt der Isovaleriansäureester (Versuch 29 u. 30). Das ist um so auf fallender und spricht eindeutig für die spezifische Wirkung dieser Ester, als beide Komponenten der Verbindung einen dem Ester gerade entgegengesetzten Effekt auslösen. Der Isovaleriansäureester führte zu Symptomen, die den vom Strychnin hervorgebrachten ganz ähnlich waren.

In einigen Versuchen wurde der Valeriansäureester mit Trichlorbutylalkohol gemischt zugeführt, um die Wirkungsstärke des Esters und des Alkohols schätzungsweise kennen zu lernen. Das Verhältnis, in dem Ester und Alkohol zugeführt wurden, war derart gewählt, daß gleiche Gewichtsteile beider Substanzen miteinander gemischt wurden.

In dieser Mischung konnte sich die Wirkung des Trichlorbutylalkohols gegenüber der Säure keine überwiegende Geltung verschaffen, wenn auch die Krämpfe unterdrückt wurden. Schlafwirkung trat nicht ein. In einem Falle (Versuch 35) macht das Tier einen müden Eindruck, sonst trat die Wirkung des Valeriansäureesters hervor, besonders in bezug auf die Atmung.

Am auffallendsten war die Wirkung des Valeriansäureesters, dem die Diäthylaminogruppe eingefügt war.

9. Diäthylaminoisovaleriansäureester.


$[(H_5C_2)_2NH_9C_4CO]OC_4H_6Cl_3$. (53%.)

Versuch 36.

16. I. 1914. Diäthylaminoisovaleriansäuretrichlorbutylester. Rotes Öl. 0,9 g unter Wassernachspülung in den Magen. Nach 1 Minute Tier sehr unruhig. Strecken der Hinterbeine, die gestreckt gehalten werden. Klonische Krämpfe. Hochgradige Dyspnoe. Nach 3 Minuten Maul aufsperren, Inspiration in Form des Luftschnappens. Nach 4 Minuten Tod unter Atemstillstand. Herz schlägt noch.

Der Diäthylaminoessigsäureester hatte sich als ein wirksames Schlafmittel erwiesen. Der Ersatz der Essigsäure durch die Isovaleriansäure führte zu dem entgegengesetzten Effekt: Die Verbindung — Diäthylaminoisovaleriansäureester — führte zu Krämpfen und in der benutzten Dosis unter Atemlähmung zum Tode. Man hätte erwarten sollen, daß die Wirkung des Trichlorbutylakohols durch die Verbindung mit der als Beruhigungsmittel geltenden Valerian-

säure verstärkt würde. — Die eingetretene Krampfwirkung muß auch hier als Zeichen der nicht zustande gekommenen Zerlegung in die Komponenten und als spezifische Wirkung des Esters betrachtet werden. —

Auch der Brenztraubensäureester ließ nichts von der Wirkung des in ihm enthaltenen Alkohols erkennen.

10. Brenztraubensäureester.



$(CH_3COCO)OC_4H_6Cl_3$. (71 %.)

Versuch 37.

1. V. 1914. Brenztraubensaurer Trichlorbutylalkohol. Kaninchen 1700 g, mit Schlundsonde **1 g** in 1 %iger Sodalösung. 1 % Pankreatin (30 ccm). Nach 1 Stunde: Tier zeigt nichts Besonderes. Nach $1\frac{1}{2}$ Stunden: Tier matt; ebenso am nächsten Morgen.

Versuch 38.

2. V. 1914. Kaninchen 1700 g **1,5 g** Brenztraubensäureester in 1 %iger Sodalösung + 1 % Pankreatin (30 ccm). Tier liegt nach 10 Minuten auf der Seite, Augen offen. 130 Atmungen, Corneae reagieren. Lidspalte schließt sich bald fast vollkommen. Nach $\frac{3}{4}$ Stunden: hebt den Kopf; kann den Körper sonst nicht bewegen. Nach $1\frac{1}{4}$ Stunden: liegt auf der Seite, reagiert schwach. Stirbt 12,30 Uhr a. m.

Versuch 39.

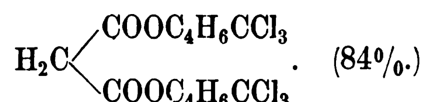
2. V. 1914. Kaninchen 2 kg, wie Versuch 24, d. h. 1,5 g Brenztraubensäureester. Nach 10 Minuten schwach. Liegt mit dem Hinterteil auf dem Boden. Taumelt beim Versuch zu laufen. Tier scheint dabei erregbarer als normal. Nach $\frac{1}{2}$ Stunde: Tier liegt auf der Seite. Nach $\frac{3}{4}$ Stunden: Lidspalten eng; 40 gleichmäßige Respirationen. Tier reagiert nur auf starkes Kneifen des Schwanzes, nicht auf Berühren und Heben der Extremitäten; nach $1\frac{1}{2}$ Stunden: ebenderselbe Zustand. Tier bleibt so. Stirbt 12,15 Uhr a. m.

In Analogie der Verhältnisse im Darm wurde der Ester mit Sodalösung und Pankreatin versetzt, um vielleicht dadurch eine Spaltung zu erleichtern. Ein Ergebnis wurde dadurch nicht erzielt.

Während **1 g** außer Mattigkeit keine wahrnehmbaren Erscheinungen machte, wirkten **1,5 g** tödlich. Feststellbar war eine allmählich zunehmende Lähmung und eine Herabsetzung der reflektorischen Erregbarkeit. Weiteres läßt sich aus den wenigen mit dem Körper angestellten Versuchen zunächst nicht schließen.

Von zweibasischen Estern kam der der Malonsäure und Derivate desselben zur Prüfung.

11. Neutraler Malonsäureester.



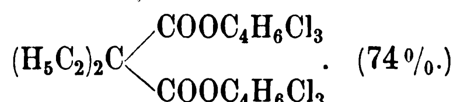
Versuch 40.

16. I. 1913. Neutraler Malonsäureester des Trichlorbutylalkohols, 1 g in $^1/_2$ ccm Alkohol + 20 Wasser eingeführt. Nach $^1/_2$ Stunde: Tier schlaff, müde, legt sich halb auf die Seite. Am 17. I.: Tier sitzt ruhig und traurig in der Ecke. Wird gesund.

Versuch 41.

29. I. 1193. Substanz wie in Versuch 40. Größeres Kaninchen von 1930 g Gewicht. 1 g Substanz als Suspension eingebracht. Nach 1 Stunde und 2 Stunden keine Erscheinung. Bleibt munter.

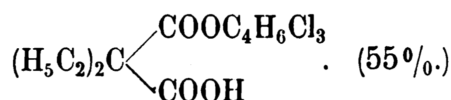
12. Neutraler Diäthylmalonsäureester.



Versuch 42.

15. V. 1914. Neutraler Diäthylmalonsäureester. Kaninchen etwa 3 kg. 1 g per os beigebracht. Während der nächsten Stunden nichts. Abends vielleicht etwas dösig. 16. V.: erholt, normal.

13. Saurer Diäthylmalonsäureester.



Versuch 43.

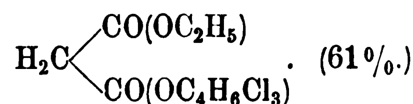
15. V. 1914. Ammoniumsalz des sauren Diäthylmalonsäureesters. Kaninchen 3 kg. 1 g Substanz + Pankreatin + Soda per os. Keine Erscheinungen.

Nur in Versuch 40 treten nach Einführung des neutralen Malonsäureesters Erscheinungen auf, die sich als Schlappheit und Müdigkeit kennzeichnen. Hier ist vielleicht der zur Lösung benutzte und mit eingeführte Äthylalkohol verantwortlich zu machen. In einem zweiten Versuch (ohne Äthylalkohol), ergaben sich keine Wirkungen. Ebensowenig bewirkten der neutrale und saure Diäthylmalonsäureester, in einer Dosis von 1 g eingeführt, irgendwelche unmittelbar wahrnehmbaren Erscheinungen.

Auch der *saure Malonsäureester* rief in zahlreichen Versuchen, die mit ihm ausgeführt wurden, in Dosen von **1 g** *keinen ausgesprochenen Schlaf* hervor. Dagegen konnte bei ihm ein Effekt festgestellt werden, auf den hier nur hingewiesen sei, ohne daß an dieser Stelle auf die Einzelheiten der Versuche eingegangen werden soll, das ist eine Herabsetzung der sensiblen Erregbarkeit und eine erschwerte Hervorrufung der reflektorisch ausgelösten Bewegungen. Es wurde dieser Effekt durch elektrische Reizungen quantitativ genauer verfolgt.

Anders als die bisher besprochenen Ester der Malonsäure verhielt sich ein *gemischter* Malonsäureester, nämlich der *Äthylmalonsäureester des Trichlorbutylalkohols*.

14. Gemischter Äthylmalonsäureester.



Versuch 44.

5. II. 1914. 12,45 Uhr p. m. Kleines weißes Kaninchen, 1 ccm. 1,13 Uhr p. m.: Tier mobil. 1,18 Uhr p. m.: Tier schlapp, erholt sich bald. 2,45 Uhr p. m.: Tier schlapp und taumelig. 6. II. 12 Uhr mittags: Tier sehr schlapp, sitzt vollkommen ruhig in der Ecke, beim Anstoßen läuft es unsicher und schwach.

Der eine mit ihm angestellte Versuch (44) zeigt jedenfalls, daß er sich nicht so indifferent verhält wie der neutrale Ester der Malonsäure und die sauren und neutralen der Diäthylmalonsäure. Der gemischte Ester führte zu einer mehrere Tage dauernden Schwäche des Tieres.

Eine ziemlich unerwartete Wirkung zeigte der *Allophansäureester*.

15. Allophansäureester.



Versuch 45.

4. VI. 1913. $^3/_4$ g per os um 12,15 Uhr p. m. 12,45 Uhr p.m. nichts, ebenso nachmittags. 5. VI. 12,00 Uhr mittags: Tier liegt in tonisch-klonischen Krämpfen; gestreckte Extremitäten, besonders hintere gestreckt. Kopf in Nacken geworfen. Stark gesteigerte Reflexerregbarkeit, wie bei Strychnin. Berührung löst klonische Krämpfe aus; in Ruhe tonische Starre (Tetanus). 1 Uhr p. m.: Zustand ebenso; Tier liegt ruhig, mit gestreckten Hinter- und halbgestreckten Vorderextremitäten. Versucht dann, sich aufzurichten. Es sitzt nur, wenn es sich anlehnen kann. Kopf meist im Nacken. Bei Be-

rührung, Anblasen, dann auch bei intendierten Bewegungen werden klonische Krämpfe ausgelöst, die gemeinsam an den beiderseitigen Extremitäten, sei es hinten oder vorn, auftreten. Dabei bewegt sich das Tier meist nach rückwärts. Kopf wird dabei ganz langsam und allmählich in etwa $^1/_2$ Minute in den Nacken gezogen.

Ebenso wie man bei dem Valeriansäureester eine beruhigende Wirkung erwarten konnte, und dafür Übererregbarkeit und Auftreten allgemeiner Krämpfe fand, so auch bei dem Allophansäureester. Und dabei wird die Allophansäure in anderen Verbindungen als Grundlage für Schlafmittel benutzt.

Auffallend ist, daß in den ersten Stunden nach der Einführung keine Wirkung zu beobachten war, während nach 24 Stunden das Vergiftungsbild sich auf der Höhe der Ausbildung befand. Die im Protokoll geschilderten Erscheinungen, besonders die Art der Muskelkrämpfe, weisen gewisse Eigentümlichkeiten auf, die durch weitere Versuche noch geklärt werden sollen.

Von den Versuchen mit Estern, die aromatische Säuren enthalten, seien nur die mit Bromzimtsäure hier erwähnt.

16. Dibromzimmtsäureester.


$(C_6H_5BrCCBrCO)OC_4H_6Cl_3$.

Versuch 46.

17. II. 1914. Kaninchen erhält 1 g Bromzimtsäuretrichlorbutylester gepulvert. Beobachtet $4^1/_2$ Stunden, bleibt normal.

Versuch 47.

21. II. 1914. Graues großes Kaninchen. Substanz von Versuch 46. 1,8 g gepulvert. Bleibt normal. Beobachtet $5^1/_2$ Stunden.

Wahrnehmbare Wirkungen hatte der Ester nicht. Schon die fehlenden Wirkungen auf das Nervensystem lassen erkennen, daß auch dieser Ester nicht im Körper gespalten wird. Bewiesen wird diese Anschauung durch weitere Versuche, auf die an anderer Stelle eingegangen werden soll, und in denen eine aromatische Säure benutzt wurde, die im Harn zur Ausscheidung kommt uud in ihm leicht nachweisbar ist. Bei Einführung des Trichlorbutylesters derselben war meist nichts, zuweilen Spuren der Säure, im Harn zu finden. —

Zusammenfassend läßt sich aus den vorstehenden Versuchen schließen, daß die verwendeten Ester des Trichlorbutylalkohols im Körper nicht gespalten werden, und daß demnach die narkotische Wirkung des Trichlorbutylalkohols nicht zur Geltung kommt.

Die einzelnen Ester wirken als solche und zeigten entweder gar keine Allgemeinwirkung (z. B. Bromzimtsäureester) oder Wirkungen, die denen der Komponenten nicht entsprachen und die von vornherein nicht vorauszusehen waren. Besonders auffallend waren die strychninartigen Effekte, die die Propionsäure-, Isovaleriansäure- und Allophansäureester verursachten.

Als sicheres Schlafmittel erwies sich nur eine Verbindung, nämlich der Diäthylaminoessigsäureester des Trichlorbutylalkohols. Seine schlafmachende Wirkung ist jedoch nicht mit der des Trichlorbutylalkohols zu identifizieren.

Die bisherigen Versuche können natürlich nur einen ersten Einblick in die Wirkungsweise der Körpergruppe, die bis jetzt einer pharmakologischen Untersuchung nicht unterzogen war, geben. Eine nähere Kenntnis, speziell auch der Angriffspunkte, von denen die einzelnen Wirkungen ausgehen, kann erst durch weitere Untersuchungen vermittelt werden.

XVIII.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Zürich.

Über die Zerstörung von Morphin und Morphinderivaten bei der Entwicklung von Hühnerembryonen.

Von

Max Grüter.

Einleitung.

Nicht nur die ersten Bemühungen der Toxikologie zum Nachweis der Pflanzenalkaloide in tierischen Organen, Geweben, Flüssigkeiten usw., sondern auch die ersten Beobachtungen über die Zerstörungen des Morphins im Organismus wurden angeregt durch den Prozeß gegen Dr. Caistaing, der wegen Giftmord mit Morphin angeklagt und trotz Mangels eines chemischen Nachweises des Giftes in der Leiche, verurteilt und 1823 hingerichtet wurde.

Orfila (1) fand zuerst, daß das Morphin gleich anderen von ihm geprüften Giften im Blut und in den Sekretionen nur zu einer bestimmten Zeit der Vergiftung vorhanden sei, während es sich zu anderer Zeit nicht mehr dort vorfinde. Verschiedene Autoren fanden dann im Harn von Morphinisten oder von mit Morphin injizierten Hunden kein oder ganz geringe, nur kolorimetrisch zu bestimmende Mengen Morphin, bis Marmé (2) und Tauber (3) später zeigten, daß ein Teil dieses Alkaloides, das nach der Injektion überraschend schnell in die Magenschleimhaut ausgeschieden wird, von da in den Darm weiterbefördert und dann durch die Fäzes ausgeschieden wird. Neuerdings wurde jedoch von Kaufmann-Asser (4) festgestellt, daß die Nieren doch als Ausscheidungsorgan für Morphin bei Kaninchen und Hunden in höherem Maße in Betracht kommen als bisher angenommen wurde, und daß bei Dauerversuchen mit Morphin bis 39 % des Alkaloides im Kaninchenharn ausgeschieden werden.

Faust (5) zeigte dann zuerst, daß beim normalen Tier nur ein kleiner Teil des injizierten Morphins vom Organismus zersetzt werde, daß dagegen bei wiederholten Injektionen die Fähigkeit des Organismus, das Morphin zu zerstören, sich steigert. Er sieht in dieser erhöhten Zersetzungsfähigkeit den Grund für die Angewöhnung und sucht dies besonders aus der Analogie mit dem Verhalten der Oxalsäure im Organismus so zu erklären, daß »das Morphin erst eine fermentative Spaltung erfährt und daß dann die Spaltungsprodukte durch Oxydation und Synthese in die Endprodukte des Stoffwechsels umgewandelt werden«.

M. Cloetta (6), der sich schon damals mit Untersuchungen über chronische Intoxikationen befaßte, bestätigte die Resultate von Faust und erweiterte diese Experimente nach allen möglichen Gesichtspunkten, um dabei Anhaltspunkte für die Art der Zerstörung und die Ursache der Angewöhnung zu gewinnen. Auf rein experimenteller Basis gelangte er zu dem Resultate, daß bei der Zersetzung die oxydativen Prozesse die Hauptrolle spielen und eine Fermentwirkung ausgeschlossen zu sein scheine. Trotzdem eine weitere Arbeit von B. Frenkel (7) neue Beweise für eine oxydative Zerstörung des Morphins brachte, wird doch die Hypothese von Faust noch mancherorts anerkannt.

Da die Art der Zerstörung voraussichtlich grundlegend ist für die Erklärung des Morphinismus, bemühte ich mich, durch eine neue Versuchsanordnung diese Frage zu lösen. An das Versuchsmaterial war dabei die Anforderung zu stellen, die Sauerstoffzufuhr zum lebenden Protoplasma beliebig variieren zu können; ferner war nötig die Gegenwart von hydrolytischen Fermenten und Oxydasen und endlich die Vermeidung von analytischen Verlusten auch bei längerem Kontakt des Morphins mit dem Protoplasma. Diesen Anforderungen schien mir die Injektion von Morphin und seinen Derivaten in Eier mit nachfolgender Bebrütung derselben zu entsprechen, wobei dann die eingespritzten Eier den verschiedensten Bedingungen ausgesetzt werden konnten. Versuche mit Injektionen körperfremder Substanzen in Eier sind schon von früheren Autoren gemacht worden, allerdings nur zum Zweck teratogenetischer (Mißbildungen erzeugender) Studien und nur mit ganz kurzer Beobachtungsdauer. Bei allen diesen Experimenten müßten parallel mit jeder Versuchsserie auch eine gewisse Anzahl Kontrollen ausgeführt werden, weil die Eier sich je nach Art der Hühner oder der Jahreszeit sehr verschieden verhalten.

Féré (8) fand, daß Äthylalkohol eine geringere teratogenetische Wirkung habe als Methylalkohol und dieser noch eine geringere als

Propyl-, Butyl- und Amylalkohol. Die Isoalkohole sind giftiger als die entsprechenden Normalalkohole.

Injektionen von Azeton (9) in Eier gaben 62,88% normale Embryonen gegenüber 80,55% n. E.[1]) bei einer Injektion der gleichen Quantität Wasser und 65,47% n. E. bei Anwendung von Äthylalkohol.

Gegenüber den Angaben von Gaspard und Cl. Bernard, daß Quecksilberdämpfe die Embryonen erst töten, wenn die Gefäße und Nerven entstanden sind, fand andererseits Féré (10), daß denselben eine verzögernde und teratogenetische Wirkung auch in den Anfangsstadien zukommt; obwohl viele Embryonen die Periode der Entwicklung der Zirkulation überschritten hatten, fand er doch keinen Tod.

Phosphordämpfe (11), denen Eier 24 Stunden lang unter einer Glasglocke vor der weiteren Bebrütung ausgesetzt waren, drangen durch die Schale und riefen eine allgemeine Entwicklungsverzögerung und teils Mißbildungen hervor.

Angeregt durch eine Beobachtung von Réaumur, daß gewisse »odeurs infectes« die Embryonen im Ei töten können, setzte Féré (12) Eier unter einer Glasglocke einer Moschusatmosphäre aus und fand dabei eine Reduktion der Normalembryonen von 80,95% auf 45, 23%.

Ätherische Öle (13) wie Oleum Anisi, Ol. Lavandulae und Ol. Caryophylli zeigten nach 24stündigem Einfluß ihrer Dämpfe nur Entwicklungsverzögerungen, während das giftige Ol. Absynthii Monstrositäten bildete. Die während 48 Stunden den Dämpfen nachfolgender Substanzen ausgesetzten und dann bebrüteten Eier ergaben folgende Verhältniszahlen:

Essence de lie de vin	zeigte	keine n. E.	gegenüber	66,6%	n. E. der Kontrollen.
Ol. Thymi	»	10% » »	»	70,0%	» » » »
Ol. Rosmarini	»	40% » »	»	80,0%	» » » »
Ol. Gaultheriae	»	70% » »	»		

Gleichzeitig waren die Embryonen, welche sich noch normal entwickelten, etwas zurückgeblieben.

Der Einfluß von Ammoniak (14) hemmte selbst nach einer Stunde jede normale Entwicklung gegenüber 80% der gleichen Serie ohne Behandlung.

Jan Tur (15) ließ Eier 24—70 Stunden unter dem Einfluß eines radioaktiven Präparates ausbrüten; die dabei entstandenen Mißbildungen sind alle gleich, was ihn auf eine spezifische teratogenetische Wirkung des Radiums schließen läßt. Dabei zeigte sich, daß

1) n. E. = normale Entwicklung.

die mittleren Partien der Embryonen starke Veränderungen aufwiesen, während die peripheren Teile normal waren.

Für uns besonders interessant sind die Einwirkungen von Bakterientoxinen und Alkaloiden:

Pyocyanin erhöhte nach Féré (16) die Mißbildungen von 4,16% (bei nicht injizierten Eiern) auf 58,33% in etwa 48 Stunden.

Syphilistoxin ergab 25% n. E. gegenüber den zu erwartenden 78,5% n. E. Im Anschluß daran untersuchte Féré (17), ob auch syphilitisches Blut eine Wirkung auf die Entwicklung des Embryos zeige, was sich bestätigte. Injektionen von normalem Blut mit etwas Kaliumoxalat (zur Vermeidung der Koagulation des Blutes) gaben 58,33% n. E. gegenüber 83,33%, während syphilitisches Blut nur noch 25% n. E. zuließ. Féré glaubt, daß der Embryo fast als Reagens auf solches toxinhaltiges Blut dienen kann. Das gleiche zeigte sich bei einer Injektion von Blut eines mit Schweinecholera infizierten Kaninchens:

Injektion von normalem Blut ergab	55,0% n. E.	gegenüber 83,33% der Kontrollen.
» » infiziertem » »	15,6% » »	

Andere Toxine zeigten gegenüber den Embryonen eine vom Menschen mitunter abweichende Giftigkeit. So wird z. B. Tetanustoxin (18), gegen welches das Huhn sehr widerstandsfähig ist, vom Ei in starker Dosis ertragen, wenigstens während den ersten 3 Tagen. Sterile Bouillon hat fast gar keinen Einfluß. Deutlicher als die Einwirkung von Tetanustoxin ist jene von Diphtherietoxin und auffallend stark jene von Tuberkelbazillenextrakt; bei letzterer besteht ein deutlicher Unterschied zwischen Menschen- und Vogeltuberkulose (19). Die folgenden Zahlen belegen das Gesagte:

Injektion von steriler Bouillon zeigte	86,11% n. E.	anstatt 91,66%
» » Tetanustoxin »	80,55% » »	
» » steriler Bouillon »	86,11% » »	anstatt 94,44%
» » Extrakt von Menschentuberkelbazillen zeigte	44,4% » »	
» » Extrakt von Vogeltuberkelbazillen zeigte	19,44% » »	

Im allgemeinen scheinen die Toxine jener Bakterien, für welche das Huhn weniger empfindlich ist, auch weniger teratogenetisch für den Embryo zu sein.

Bei der Prüfung der Alkaloide ergab sich, daß 0,001 Nikotin (20 genügt, um 71,7% n. E. auf 34,7% zu reduzieren. Auffallenderweise waren diejenigen Embryonen, welche die Giftwirkung über-

wunden hatten, im allgemeinen fortgeschrittener als diejenigen der Vergleichseier, was im Sinne einer Art Zuchtwahl zu deuten wäre.

Féré (21) glaubt, daß auch bei den Alkoloiden eine gewisse Gesetzmäßigkeit in der Entwicklungsstörung auf den Embryo zu konstatieren sei. Er faßt dies in folgende Worte zusammen:

»J'ai déjà instisté sur le rapport, qui existe entre la puissance teratogène et la puissance toxique des poisons: les alcools les plus toxiques sont les plus teratogènes, les toxines microbiennes les plus nuisibles pour la poule, sont aussi les plus nuisibles pour l'embryon, et inversement. La morphine, qui est supportée par la poule à très hautes doses, peut aussi être injectée à hautes doses dans l'œuf, sans nuire à l'embryon. L'atropine va nous fournir la confirmation du même fait.«

Bei der Injektion von Atropin sinkt das Verhältnis der normalen Entwicklung entsprechend der zunehmenden Atropinmenge:

0,005	Atrop.	sulf.	per	Ei	gibt	62,5%	n.	E.	Kontrolleier 62,5 bis 77,7% n. E.
0,01	»	»	»	»	»	50,0%	»	»	
0,02	»	»	»	»	»	33,9%	»	»	
0,03	»	»	»	»	»	25,0%	»	»	
0,04	»	»	»	»	»	12,5%	»	»	
0,05	»	»	»	»	»	keine	»	»	

Das ausgewachsene Huhn stirbt mit 0,67 g Atrop. sulf. per Kilogramm Körpergewicht und mit 0,04 g der Embryo. Das Huhn stirbt mit 0,8 g Morphin HCl per Kilogramm Körpergewicht und mit 0,06 g per Ei der Embryo. Es besteht somit eine deutliche Beziehung zwischen der Giftigkeit für das ausgewachsene Tier und der teratogenetischen Wirkung auf den Embryo. Alle diese Zahlen beziehen sich aber nur auf eine Brut- und Einwirkungszeit von 72 Stunden = 3 Tage.

Ähnlich verhält sich auch die Widerstandsfähigkeit der Hühnerembryonen gegenüber Kokain (22). 0,005 Kokain HCl in 0,5 ccm Wasser ist nicht sichtbar schädlicher als die gleiche Quantität Wasser

0,01	KokainHCl	gibt	66,6%	n.	E.	anstatt	72,2%
0,02	»	»	66,6%	»	»	»	75,0%
(0,02 also fast gleich viel wie 0,01)							
0,03	KokainHCl	gibt	25,00%	n.	E.	anstatt	66,6%
0,04	»	»	8,33%	»	»	»	58,33%
0,05	»	»	keine Entwicklung.				

Bei Strychnin. sulf. (23) ist 0,001 ohne jede Einwirkung; 0,012 Strychnin. sulf. gibt dagegen nur noch 8,33% n. E. anstatt 50%.

Coffein (24) hat mit Pepton, Kreatin und Xanthokreatinin die auffallende Eigenschaft gemein, daß geringe Dosen die Entwicklung

eher zu begünstigen scheinen und erst größere entwicklungshemmend wirken:

0,012	Coffein	gibt	8,31 %	n.	E.	anstatt	58,31 %
0,068	»	»	62,5 %	»	»	»	76,38 %

(Normale Embryonen haben bei dieser Dosis eine noch verzögerte Entwicklung.)

0,004	Coffein	gibt	70,83 %	n.	E.	gegenüber	72,22 %	der	Kontrollen
0,002	»	»	66,65 %	»	»	»	68,05 %	»	»

Bei 0,002 ist somit kein Unterschied mehr in der Zahl der Normalembryonen, wohl aber eine deutliche Differenz in der Entwicklung, und zwar zugunsten der Coffeineier.

Injektionen von krystallisiertem Kreatin (25) ergaben 81,38 % n. E. gegenüber nur 69,44 % n. E. bei Eiern mit einer Injektion der gleichen Quantität Wasser, und erstere gleichzeitig eine fortgeschrittenere Entwicklung. Krystallisiertes Xanthokreatinin (26) zeigte 76,66 % n. E. gegenüber 68,66 % mit bedeutend beschleunigter Entwicklung bei den ersteren.

Auch Cantharidin (27) soll in schwachen Dosen eine Entwicklungsbegünstigung hervorrufen, während es in größeren Dosen Mißbildungen gibt.

Die entwicklungsanregende Wirkung ganz kleiner Dosen des Antipyrins (28) ist dagegen weniger auffallend, als die schädliche Wirkung von stärkeren Dosen.

0,0005	Antipyrin	gibt	88,88 %	n.	E.	gegenüber	77,7 %	der	Kontrollen
0,001	»	»	81,11 %	»	»	»	75,00 %	»	»
0,0015	»	»	63,88 %	»	»	»	66,66 %	»	»
0,002	»	»	52,77 %	»	»	»	63,88 %	»	»
0,0025	»	»	52,61 %	»	»	»	69,41 %	»	»

(Diese Versuche dauerten 44—49 Stunden.)

Da man dem Jod und seinen Salzen oft eine Wirkung im Sinne der Sterilität zuschrieb und dasselbe mitunter auch als die Ursache von Aborten betrachtete, wollte Féré untersuchen, wie weit Jod der Entwicklung des Embryos schaden oder ihn töten könne. Zuerst wurden Eier Joddämpfen ausgesetzt; aber selbst nach dreitägiger Einwirkung war nicht eine Spur Jod im Eiweiß nachzuweisen und dementsprechend auch keine Veränderung in der Entwicklung. Daher injizierte er KJ (29). Bis 0,10 g KJ ist die Zahl der Normalembryonen nur wenig tiefer als bei den Kontrolleiern. Bis 0,19 hat man noch 33,3 % n. E. Beim Vergleich von KJ mit NaCl in gleicher Dose und gleich konzentrierter Lösung gab KJ 21 Normalembryonen und NaCl

10 Normalembryonen auf 60 bebrütete Eier. Das bedeutet eine ziemlich starke Widerstandsfähigkeit des Embryo gegen Jod, die eher größer ist als die gegen Cl. Sehr kleine Mengen NaCl haben dagegen einen günstigen Einfluß auf die Entwicklung. Ähnlich verhält sich KBr (30). 0,1 KBr, entsprechend 1,66 g per Kilogramm Körpergewicht gibt $^2/_3$ normale Embryonen: selbst 0,2 gibt noch normale Entwicklungen. Strontiumbromid scheint weniger gut ertragen zu werden.

Aus diesem großen Versuchsmaterial von Féré geht hervor, daß wir in den Hühnerembryonen einen Organismus vor uns haben, der unbestreitbare Beziehungen zwischen toxischer und teratogenetischer Beeinflußbarkeit aufweist, und daß ferner die Art und der Grad der Toxizität verschiedener Stoffe mit der an anderen Organismen ermittelten Toxizität übereinstimmt.

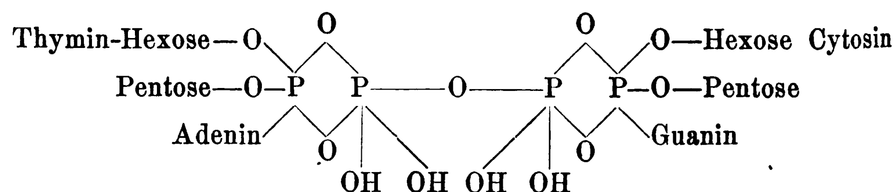
Während nun aber Féré bei allen seinen Experimenten festzustellen versuchte, inwiefern die Gifte Mißbildungen hervorriefen, bin ich den umgekehrten Weg gegangen. Ich prüfte den Einfluß der Entwicklung des Embryos auf die Zerstörung der eingespritzten Alkaloide. Auch in der zeitlichen Ausdehnnng differieren unsere Versuche sehr. Féré begnügte sich mit einer Beobachtungsdauer von 72—96 Stunden; ich habe die Eier weit länger bebrütet, um größere und auch unter sich schon weiter differenzierte Zellenmengen auf die Alkaloide einwirken zu lassen. Es schien mir so nach der ganzen Versuchsanordnung am ehesten möglich, genau quantitativen Aufschluß über die Größe der Zerstörung und die Bedingungen, die dazu führen, zu erhalten. Um diesen Weg mit Erfolg beschreiten zu können, müssen wir zuerst versuchen, uns über die chemischen Vorgänge zu orientieren, die sich bei der Bebrütung im Ei abspielen.

Jacques Loeb (31) hat zuerst eine rein chemische Erklärung der Befruchtung und Entwicklung des tierischen Eies gegeben, indem er sich von dem bis damals geltenden Begriff der Reizung emanzipierte. Auf Grund der Beobachtung, daß bei frisch befruchteten Eiern durch Sauerstoffentzug eine Kern- und Zellteilung verunmöglicht wird, kommt Loeb zu dem Schluß, daß eine wesentliche Wirkung des Eindringens des Spermatozoons ins Ei in der Anregung oder Beschleunigung von Oxydationsvorgängen bestehe.

Auch O. Warburg (32) hat gezeigt, daß mit der Befruchtung der Sauerstoffverbrauch des Eies plötzlich auf das Sechs- bis Siebenfache erhöht wird. Allerdings gehen im reifen, unbefruchten Ei auch Oxydationsvorgänge vor sich, analog wie Ostwald (33) nachgewiesen hat, daß sowohl Froscheier als auch Spermatozoen schon fertige Oxydasen

enthalten; sie erschöpfen sich aber rascher. Die Oxydationsvorgänge im befruchteten Ei sind aber nicht nur die Vorbedingung der mechanischen Entwicklung der Kernzellteilung, sondern auch der chemischen Prozesse, wie z. B. der Nukleinsynthese. Die Tatsache, daß einerseits die Nukleinsynthese aller Entwicklung und jedem Wachstum bei Tieren und Pflanzen zugrunde liegt, und daß andererseits dieser Vorgang sowie die Kernteilung nur in Gegenwart von freiem Sauerstoff möglich ist, ergibt eine breitere Grundlage für das Verständnis der Bedeutung des Sauerstoffs für die Lebenserscheinungen als die bloße Berücksichtigung der durch ihn bedingten Wärmebildung. Warum ohne freien Sauerstoff die Vorgänge der Kernteilung und der Nukleinsynthese im befruchteten Ei unmöglich sind, kann man mit dem heutigen Stand unseres Wissens nicht bestimmt angeben. Selbstverständlich sind die Oxydationsprozesse nicht die einzigen Vorgänge, die der Kernsynthese zugrunde liegen, bzw. sie begünstigen. Im Ei müssen vielmehr durch die Befruchtung noch andere Prozesse angeregt, bzw. beschleunigt werden, die auch bei Sauerstoffmangel vor sich gehen. Aber auch solche Vorgänge, wie z. B. die Spaltungen, erfordern für eine rationelle Entwicklung doch auch Oxydationen nebenher, damit die dabei entstandenen allfälligen schädlichen Produkte durch Oxydation entgiftet werden können, und nicht durch ihre Anhäufung zum Tode der Zellen führen.

Nimmt man an, daß im Ei durch die Befruchtung derartige Spaltungen angeregt werden, so können wir verstehen, warum das befruchtete Ei rascher bei Sauerstoffmangel oder Unterdrückung der Oxydationen leidet, als das unbefruchtete, da in letzterem keine oder nur relativ geringe Hydrolysen stattfinden. Das Skelett der Nukleinsäure scheint eine Phosphorsäure zu sein, an die sich wenigstens zwei weitere chemische Gruppen anschließen: die eine Gruppe sind Purinbasen, wie Adenin und Guanin oder möglicherweise andere Repräsentanten dieser Gruppe; die zweite Gruppe sind Kohlehydrate, eine Pentose und eine Hexose.



(Schematische Darstellung der Konstitution nach Burian (34).)

Die Zellkerne bestehen fast ausschließlich aus einem Salze der Nukleinsäure, wobei gewisse Eiweißstoffe, Protamine, Histone oder

ähnliche Körper den basischen Bestandteil bilden. Gestützt auf die Tatsachen, daß alle jungen, rasch wachsenden Zellen relativ viel Lezithin enthalten, worauf z. B. Hoppe-Seyler aufmerksam gemacht hat, ferner, daß das Eidotter, wie Kossel gezeigt hat, keine Nukleinsäure vorgebildet enthält, daß aber beim Ei nach der Befruchtung eine rasche Synthese von Kernmaterial auf Kosten des an Lezithin sehr reichen Nahrungsdotters entsteht, darf man wohl annehmen, daß das Lezithin das Material für einen Teil der Nukleinsäure liefert. Um diesen Aufbau zu ermöglichen, ist es aber nötig, daß das Lezithinmolekül erst eine Spaltung erleidet. Zweifelsohne gehen also neben Oxydationen auch Spaltungen bei der Entwicklung des Embryos im Ei vor sich, und diese Vorgänge erfordern die Gegenwart von Enzymen, die wir aber noch nicht genügend kennen. Daß solche Prozesse der Spaltungen, z. B. des Lezithins, und Oxydationen wirklich vorkommen, ist analytisch nachgewiesen. So konnten R. H. Anders Plimmer und F. H. Scott (35), welche die verschiedenen Phosphorsäurekombinationen des Eies während der Brutzeit untersuchten, folgende Zahlen für die ätherlösliche Phosphorsäureverbindung finden, berechnet auf den Gesamtphosphorsäuregehalt des Eies.

Vor der Bebrütung	64,8 %
Am 7. Tage der Brutzeit . . .	64,1 %
Am 13. Tage der Brutzeit . . .	66,0 %
Am 16. Tage der Brutzeit . . .	62,3 %
Am 19. Tage der Brutzeit . . .	51,0 %
Am 20. Tage der Brutzeit . . .	36,0 %
Beim ausgeschlüpften Hühnchen	19,3 %

In bezug auf die Oxydationsvorgänge fanden Cl. Bohr und K. A. Hasselbach (36), daß die Kohlensäureproduktion des Hühnerembryos relativ gleich groß ist, wie die des erwachsenen Huhnes, wodurch es wahrscheinlich gemacht wird, daß im Embryonalleben potenzielle Energie ebenso großen Umfanges wie im erwachsenen Organismus entwickelt wird.

Um weiteres Material für die chemischen Vorgänge bei der Bebrütung beizubringen, hat man versucht, den respiratorischen Stoffwechsel festzustellen. Schon längst war bekannt, daß das Gewicht des Eies während der Bebrütung abnimmt. Vergleiche in dieser Beziehung zwischen befruchteten und unbefruchteten Eiern während der Bebrütung hatten aber ergeben, daß der Gewichtsverlust bei beiden Arten fast gleich groß war und somit nur auf einem Wasserverlust beruhte.

Sehr wichtig ist dagegen die durch Bohr und Hasselbach festgestellte Tatsache, daß die CO_2-Produktion von der Entwicklung

des Embryos, speziell von dessen Gewicht, abhängt, und zwar in so enger Beziehung, daß man aus der Größe der CO_2-Abgabe mit ziemlicher Genauigkeit das Gewicht des Embryos auszurechnen vermag.

Genaue chemische Analysen, die von Bohr und Hasselbach ausgeführt wurden, ergaben das eigentümliche Resultat, daß die Kohlensäureproduktion bei toten Embryonen während der Bebrütung unverändert bleibt, der Sauerstoffverbrauch hingegen abnimmt. Das gleiche gilt für die unbefruchteten Eier. Bei lebenden Embryonen sinkt anfänglich die Kohlensäureproduktion, um nach dem dritten Tage stark anzusteigen und dann bis zum letzten Tage konstant zu bleiben. Die Kohlensäureproduktion und Sauerstoffaufnahme sind sozusagen gleich groß. Der niedrige Respirationsquotient läßt vermuten, daß der Stoffwechsel des Embryos hauptsächlich in einer Verbrennung von Fett besteht, was gemeinsam mit dem Resultat von Plimmer und Scott, jedoch von einem anderen Standpunkte aus, gewonnen, für eine Umwandlung von Lezithin in Nukleinsäure sprechen kann. Bei Respirationsversuchen mit erhöhter Sauerstoffzufuhr beobachteten Bohr und Hasselbach, daß der Effekt nicht immer ein einheitlicher ist. Das eine Mal nimmt die Kohlensäureausscheidung entsprechend zu, das andere Mal bleibt sie gleich. Es scheinen dafür individuelle Verhältnisse maßgebend zu sein. Bei kräftigen Individuen scheint die sauerstoffreiche Luft als Stimulans auf die Oxydationsvorgänge des Protoplasmas zu wirken.

Im Anschluß an die Versuche von Bohr und Hasselbach glaubt Heinr. H. Escher (37), daß der Farbstoff des Hühnereidotters, Lutein, ein Isomeres des Xanthophylls, das sich sehr leicht autoxydiert und den Sauerstoff wieder abgibt, vor der Entstehung des Hämoglobins im Embryo die vorläufige Rolle einer Oxydase analog einem atavistischen Pflanzenatmungspigmente spielen könnte.

Ich habe im vorausgehenden etwas ausführlicher die ziemlich zerstreute Literatur über die chemischen Verhältnisse bei der Entwicklung der Hühnerembryonen mitgeteilt, weil auf diesen Feststellungen die Grundlage meiner Untersuchung beruht. Wir haben gesehen, daß die Embryonen durch Gifte in ähnlicher Weise in ihrer Entwicklung gestört werden, wie erwachsene Organismen. Durch zahlreiche Untersuchungen ist festgestellt, daß sowohl oxydative als fermentative chemische Prozesse sich im bebrüteten Ei abspielen, und zwar in ähnlichen Proportionen wie beim ausgewachsenen Individuum.

Nach alledem hielt ich mich für berechtigt, die Frage nach der Art der Zerstörung des Morphins und seiner Derivate im tierischen Organismus dadurch zu lösen, daß ich diese Substanzen in Eier einspritzte und diese unter verschiedenen Umständen der Bebrütung aussetzte.

Experimenteller Teil.

I. Methodik.

Da die Arbeiten von Féré keine Angaben über die Art der Injektion enthielten, war ich gezwungen, selbst eine Methode auszuarbeiten. Es kam dabei namentlich darauf an, zu welchem Zeitpunkt der Entwicklung die Injektion gemacht werden sollte. Bei der ersten Serie von 36 Eiern, für die ich eine Garantie von 75% Befruchtung hatte, wurden die Alkaloide am ersten Tage der Bebrütung injiziert. Als Brutapparate benützte ich die von Sartorius in Göttingen hergestellten. Die Brutdauer der Hühner beträgt 19—24 Tage, in der Regel 21 Tage. Als ich diese Eier am 24. Tage öffnete, fand ich bei keinem derselben eine Entwicklung. Bei den folgenden Versuchen wurden daher die Eier erst am sechsten Tage der Brutperiode mit einem sog. Eierprüfer durchleuchtet, um festzustellen, ob überhaupt eine Befruchtung und Entwicklung vorhanden war. Bei dieser Durchleuchtung war es auch möglich, bei den befruchteten Eiern die Stelle zu erkennen, wo das Eiweiß noch nicht organisiert war. Hier wurde in die Schale ein möglichst kleines Loch gebohrt, so daß man gerade die Pravaznadel einführen konnte. Die Injektion wurde mit einer auf 38° C erwärmten Lösung und unter allen antiseptischen Vorsichtsmaßregeln ausgeführt. Die Offnung wurde dann mit Leukoplast, Gips oder einer konzentrierten alkoholischen Kolophoniumlösung verschlossen. Am besten bewährte sich Leukoplast. Die Lösungen wurden, um osmotische Störungen zu vermeiden, möglichst konzentriert angewandt, und zwar: Morphin HCl 5%, Codeinum phosphoricum 10%, Heroinum HCl 2,5%. Es hat dies auch den Vorteil, daß man mit ganz geringen Flüssigkeitsmengen auskommt; denn mehr als 0,5 ccm sollten nie eingespritzt werden. Infektionen sind nicht vorgekommen. Ausgeschlüpfte Hühnchen wurden sofort mit Chloroform getötet und bis zur Analyse im Kühlraum aufbewahrt.

Wie frühere Autoren, so machte auch ich die Erfahrung, daß bei der künstlichen Bebrütung viele Hühnchen nicht ausgeschlüpft sind, obwohl sie vollständig entwickelt waren. Um zu beweisen, daß dieses Verhalten nicht etwa eine Folge der Injektion war, hatte ich zum

Vergleich jeder Serie nicht injizierte, befruchtete Eier beigelegt, die sich in dieser Beziehung prozentual gleich verhielten wie die injizierten. Das mag in erster Linie darauf beruhen, daß die künstliche Inkubation nicht gleich gute Resultate liefert, wie die natürliche und zweitens, daß meine Brutapparate an einem betreffend Feuchtigkeit nicht sehr günstigen Platze aufgestellt waren.

Zur Isolierung der Alkaloide hielt ich mich im Prinzip an die Taubersche Methode (3), die besonders wegen des großen Fettgehaltes des Analysenmaterials entsprechend modifiziert werden mußte. Nach längeren Voruntersuchungen schien mir das folgende Verfahren das beste:

Die zerkleinerten Hühnchen, inklusive Schale, bzw. die Eier wurden in einem Mörser mit Quarzsand fein zerrieben. Dieser Brei wurde dann in einer Porzellanschale mit etwa 2 l destilliertem Wasser verdünnt und unter Zusatz von Ammonsulfat und Essigsäure bis zur Koagulation des Eiweißes erhitzt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, nachgewaschen und diese Operation zweimal, bzw. so oft wiederholt, bis die Fröhdesche Reaktion auf Morphin usw. negativ ausfiel. Die vereinigten Filtrate wurden hierauf auf dem Wasserbade auf etwa 500 ccm eingeengt, mit Ammoniak neutralisiert und dann mit basischem Bleiazetat gefällt, bis sich auf der Oberfläche eben eine Schicht von Bleikarbonat zu bilden begann; dabei setzte sich natürlich auch das Ammonsulfat um. Der gelbliche Bleiniederschlag wurde nach dem Abfiltrieren mit heißam Alkohol ausgewaschen, bis kein Alkaloid im Filtrat mehr nachweisbar war und dann das überschüssige Blei mit H_2S gefällt und, nachdem der überschüssige H_2S mittelst Durchleitung von Luft vertrieben war, der abfiltrierte Bleisulfidniederschlag ebenfalls mit heißem Alkohol ausgewaschen. Mitunter kam es dabei vor, daß das Bleisulfid sich nicht ausschied, sondern in einer offenbar kolloidalen Form suspendiert blieb und die Flüssigkeit schwarzbraun färbte. In diesen Fällen wurde die Lösung mit Essigsäure angesäuert und auf dem Wasserbade erwärmt, bis der Niederschlag flockig wurde. Das Filtrat wurde wiederum auf dem Wasserbade zur Sirupkonsistenz eingedampft und dann mit dem etwa fünffachen Volumen Alkohol versetzt, um die Salze auszufällen. Diese Mischung ließ ich 3 Tage im Kühlraum stehen und wusch den Niederschlag, der zuerst in einem Porzellanmörser gut pulverisiert wurde, wieder mit Alkohol aus, um das eingeschlossene bzw. absorbierte Alkaloid abzutrennen. Von dem Filtrat wurde dann der Alkohol abdestilliert, was unter Anwendung von Vakuum und Kappillarrohr bei ziemlich niederer Temperatur geschah. Überhaupt wurde bei allen den verschiedenen Prozeduren darauf geachtet, daß die Temperatur nicht zu hoch stieg. Der saure wässerige Rückstand wurde dann auf dem Wasserbade noch weiter bis auf etwa 30 ccm eingeengt, wobei sich teilweise flockige braune Extraktivstoffe ausschieden, die in Äther und Petroläther leicht löslich waren.

Die filtrierte und gut nachgewaschene Flüssigkeit wird dann bei saurer Reaktion zwei- bis dreimal mit Petroläther gut ausgeschüttelt, um alle noch in Lösung vorhandenen Verunreinigungen zu entfernen, hierauf ammoniaka-

lisch gemacht und so lange mit einer Mischung von 2 Teilen Isobutylalkohol und 3 Teilen Chloroform ausgeschüttelt, bis Fröhdes Reaktion negativ ausfiel. Wie für Morphin, so bewährte sich auch für Heroin diese Chloroform-Isobutylalkoholmischung als besseres Lösungsmittel als Chloroform allein, während Kodein leicht in Äther übergeht. Die Alkaloide wurden dann aus dieser Lösung in mit HCl bzw. H_3PO_4 angesäuertes Wasser zurückgeschüttelt und diese Lösung noch zwei- bis dreimal mit Äther oder Petroläther gereinigt. Ich erhielt so schließlich ganz farblose, wässerige Lösungen der betreffenden Alkaloidsalze, deren Gehalt nun bestimmt werden mußte. Da es sich in meinen Versuchen immer um kleine Quantitäten handelte, so konnte eine gewichtsanalytische Methode nicht in Frage kommen. Ich bediente mich daher einer kolorimetrischen Bestimmungsart. Zu diesem Zwecke wurden bestimmte Mengen der zur Analyse bereiten Lösung in kleinen Glasschälchen von genau gleicher Weite und gleicher Rundung eingedunstet, eine stets gleich bleibende Menge des Reagens zugesetzt und die Reaktion auf weißem Untergrund beobachtet. Auf diese Weise ist es möglich, auch Mengen ven 1 mg Morphin oder Heroin usw. an abwärts noch ziemlich genau quantitativ zu bestimmen. Wenn diese Methode auch anfangs etwas subjektiv erscheint, so gelangt man nach längerer Übung doch zu befriedigenden Resultaten. Die Empfindlichkeiten für die Reaktion sind die folgenden: Marquis Reagens (Formalinschwefelsäure) gibt mit $^1/_{100}$ mg Kodein noch eine deutliche Blau-Violettfärbung: Fröhdes Reagens (O,5 Molybdänsäure: 100 konz. H_2SO_4) gibt auch mit $^1/_{100}$ mg Morphin oder Heroin eine deutliche Violettfärbung, während $^1/_{200}$ mg nur noch eine eben wahrnehmbare Farbentönung gibt. Zur genauen Bestimmung wurde die wässerige alkaloidhaltige Lösung so lange verdünnt, bis 1 ccm davon gerade $^1/_{100}$ mg entsprach, was durch Vergleich mit bekannten Morphinlösungen festgestellt wurde. Da die meisten Versuche mit Heroin und Morphin zugleich ausgeführt wurden, so konnte man zur weiteren Kontrolle noch eine Eigentümlichkeit des Heroins benützen. Die Fröhdesche Reaktion dieser beiden Alkaloide unterscheidet sich nämlich dadurch, daß die des Morphins bald verschwindet, während diejenige des Heroins selbst in sehr verdünnter Lösung nach einigen Stunden in eine konstante, längere Zeit anhaltende Grünfärbung übergeht, die man leicht mit einer eingestellten Lösung kolorimetrisch vergleichen kann.

Aus der ganzen hier beschriebenen Methodik geht hervor, daß es sich um eine sehr mühselige und zeitraubende Operation handelt. Eine Analyse nimmt zu ihrer Durchführung jedenfalls 3 Wochen in Anspruch. Es ist daher in Anbetracht der vielen Experimente, die ich ausführte, nicht verwunderlich, wenn $1^1/_4$ Jahre zu deren Erledigung nötig waren. Alle Versuche, das Verfahren abzukürzen oder zu vereinfachen, erwiesen sich stets als schädlich für die Genauigkeit. Dafür hat man aber auch die Gewißheit, daß bei dieser Methode auch Bruchteile von 1 mg Morphin, die man in ein Hühnerei einspritzte, bei der Analyse wieder gefunden wurden.

II. Ergebnisse.

a) Bei normaler Sauerstoffzufuhr.

Ich gehe nun über zu den nach dem beschriebenen Verfahren erhaltenen Resultaten. Zur besseren Orientierung numeriere ich die Versuche fortlaufend, ohne Rücksicht auf die eigentliche Protokollnummer, die in Klammern beigefügt ist.

Versuch 1 (Nr. 2). Am 6. Tage der Inkubationszeit wird in das Eiweiß eine Injektion von 0,1 ccm einer 5%igen Lösung = 0,005 Morphin. hydrochloric. gemacht; am 21. Tage ist das Hühnchen normal ausgeschlüpft; in demselben sowie in den Eierschalen ist kein Morphin nachweisbar = vollkommene Zerstörung.

Versuch 2 (Nr. 7). Am 6. Tage der Bebrütung Injektion von 0,2 ccm einer 5%igen Lösung = 0,01 Morphin HCl in das Eiweiß; als am 24. Tage das Hühnchen nicht ausgeschlüpft war, wurde das Ei sorgfältig geöffnet. Der Embryo war vollständig entwickelt, aber abgestorben. Die Analyse ergab 0,002 Morphin HCl = 80% Zerstörung.

Versuch 3 (Nr. 7). Am 6. Tage der Bebrütung Injektion von 0,2 ccm einer 5%igen Lösung von Morphin HCl = 0,01. Am 21. Tage ist das Hühnchen normal ausgeschlüpft. Gefunden Morphin: 2 mg = 80% Zerstörung.

Versuch 4 (Nr. 60). Am 6. Tage Injektion von 0,4 ccm obiger Lösung = 0,02 Morphin HCl. Hühnchen am 21. Tage ausgeschlüpft und sofort getötet; Analyse ergab 0,011 = 50% Zerstörung.

Diese Ergebnisse beweisen, daß bei der normalen und vollständigen Entwicklung des Embryos sicher ein Teil, manchmal alles eingespritzte Morphin zerstört wird. Entsprechend meiner Fragestellung war somit zu hoffen, durch Variationen der Versuchsbedingungen Näheres über die Art der Zerstörung zu erfahren. Ich schließe nun gleich an die Versuche mit Heroin, ebenfalls unter normalen Bedingungen, an:

Versuch 5 (Nr. 26). Am 6. Tage Injektion von 0,0025 Heroin HCl. Der Embryo ist vollständig entwickelt, aber nicht ausgeschlüpft. Das Ei wird am 24. Tage aus dem Brutapparat entfernt und analysiert. Heroin ist nicht nachweisbar = vollständige Zerstörung.

Versuch 6 (Nr. 29). Injektion am 6. Tage von 0,005 Heroin; am 21. Tage ist das Tier normal entwickelt und ausgeschlüpft. Es wird sofort getötet und samt den Eierschalen analysiert. Heroin nicht nachweisbar = völlige Zerstörung.

Versuch 7 (Nr. 33). Injektion am 6. Tage von 0,01 Heroin HCl. Embryo vollständig entwickelt, aber nicht ausgeschlüpft. Heroin nicht nachweisbar = völlige Zerstörung.

Versuch 8 (Nr. 50). Analog dem Versuch 7; Heroin ebenfalls nicht nachweisbar = 100% Zerstörung.

Diese Versuche zeigen, daß Heroin bei der normalen Entwicklung des Hühnerembryo eher noch vollständiger abgebaut wird, als das Morphin. Diese Tatsache, welche Bedeutung hat für die Frage der Angewöhnung an Heroin, konnte nur bei dieser Versuchsanordnung festgestellt werden, weil die Giftigkeit des Heroins es verunmöglicht, an erwachsene Tiere so große Dosen zu geben, daß genaue vergleichende Analysen aus den Ausscheidungen erhalten werden. Aus den nun folgenden Vorsuchen geht sehr deutlich hervor, wie der völlige Abbau der eingespritzten Alkaloidmengen abhängig ist von der bis zur gänzlichen Reife durchgeführten Entwicklung des Embryos.

Versuch 9 (Nr. 15). Am 6. Tage Injektion von 0,2 ccm = 0,01 MorphinHCl. Hühnchen nicht ausgeschlüpft; bei der Eröffnung nur halbe Entwicklung; Analyse ergab 0,01 MorphinHCl = keine Zerstörung.

Versuch 10 (Nr. 30). Am 6. Tage Injektion von 0,005 HeroinHCl; der Embryo bleibt in der Mitte der Brutzeit in der Entwicklung stehen und stirbt ab; das Ei wird am 24. Tage dem Brutapparat entnommen und analysiert. Gefunden 0,005 Heroin = gar keine Zerstörung.

Versuch 11 (Nr. 31). Am 6. Tage Injektion von 0,01 HeroinHCl. Der Versuch verlief in gleicher Weise wie Versuch 10. Am 24. Tage aus dem Brutapparat entfernt; die Analyse ergab 0,01 HeroinHCl = keine Zerstörung.

Im Anschluß an diese Versuche, bei denen der Bebrütungsvorgang seinem normalen Verlauf überlassen war, habe ich noch solche mit vorzeitiger willkürlicher Unterbrechung der Bebrütung ausgeführt, und zwar sowohl mit Morphin als Heroin. Es zeigt sich auch hier, entsprechend den Fällen mit spontanem Absterben des Embryos, daß die vorzeitige Unterbrechung der Entwicklung normaler Embryonen ebenfalls die Zerstörung des Alkaloids vollständig aufhebt. Auf welche Weise die Unterbrechung zustande kommt, erscheint gleichgültig. Diese Kontrolle war deswegen nötig, weil die Frage naheliegend war, ob bei den spontan absterbenden Embryonen die Nichtzerstörung der Alkaloide vielleicht auf eine abnorme Veranlagung zurückzuführen sei.

Versuch 12 (Nr. 37). Am 6. Tage 0,2 ccm = 0,01 MorphinHCl injiziert. Unbefruchtet. Am 5. Tage nach der Injektion aus dem Brutapparat entfernt. Analyse ergab 0,01 MorphinHCl.

Versuch 13 (Nr. 38). Befruchtet und entwickelt. Am 6. Tage Injektion von 0,2 ccm = 0,01 MorphinHCl. Am 5. Tage nach der Injektion aus dem Brutapparate entfernt; Analyse ergab 0,01 MorphinHCl.

Versuch 14 (Nr. 51). Befruchtet und entwickelt. Am 6. Tage Injektion von 0,01 HeroinHCl. Gleichzeitig wurde der Embryo mit der Nadel durchstochen, um die Entwicklung einzustellen. Am 24. Tage aus dem Brutapparat entfernt. Analyse ergab 0,01 HeroinHCl.

Versuch 15 (Nr. 52). Analog dem Versuch 14, aber mit 0,01 MorphinHCl. Analyse ergab 0,01 MorphinHCl.

Es erscheint nach dem Vorausgehenden eigentlich selbstverständlich, daß unbefruchtete Eier auch bei noch so langer Bebrütung gar keine Zerstörung hervorbringen können, immerhin habe ich in dieser Richtung auch noch einige Versuche ausgeführt:

Versuch 16 (Nr. 47). Unbefruchtet. Am 6. Tage Injektion von 0,01 Heroin. Am 24. Tage aus dem Brutapparat entfernt. Analyse ergab 0,01 Heroin.

Versuch 17 (Nr. 48). Unbefruchtet. Am 6. Tage Injektion von 0,01 Morphin HCl. Am 24. Tage aus dem Brutapparat entfernt. Analyse ergab 0,01 Morphin HCl.

Da nach dem Ergebnis von Bouma (38) das Kodein beim Hunde ein anderes Verhalten zeigt als Morphin, indem es auch bei längerer Anwendung nicht zerstört wird, so habe ich auch mit dieser Substanz meine Bebrütungsversuche ausgeführt:

Versuch 18 (Nr. 17). Injektion am 6. Tage von 0,1 ccm einer 10%igen Lösung von Cod. phosphor. = 0,01 Cod. phosphor. Der Embryo ist vollständig entwickelt, aber nicht ausgeschlüpft. Das Ei wird am 24. Tage dem Brutapparat entnommen und in toto analysiert. Gefunden 0,01 Cod. phosphor. = gar keine Zerstörung.

Versuch 19 (Nr. 18). Genau der gleiche Verlauf wie im vorhergehenden Versuche. Analyse ergab 0,01 Cod. phosphor.

Versuch 20 (Nr. 19). Am 6. Tage Injektion von 0,2 ccm obiger Lösung = 0,02 Cod. phosphor.; halbe Entwicklung; Embryo behaart. Am 24. Tage aus dem Brutapparat entfernt; Analyse ergab 0,02 Cod. phosphor.

Versuch 21 (Nr. 62). Analog Versuch 20. Analyse ergab 0,02 Cod. phosphor.

Versuch 22 (Nr. 23). Am 6. Tage Injektion von 0,3 ccm obiger Lösung = 0,03 Cod. phosphor.; halbe Entwicklung. Am 24. Tage aus dem Brutapparat entfernt. Analyse ergab 0,03 Cod. phosphor.

Diese Versuche 18 bis 23 bilden somit eine Bestätigung der Resultate von Bouma. Sie sind auch zugleich ein Beleg dafür, daß die chemischen Verhältnisse in bezug auf die Zerstörung der Alkaloide bei der Entwicklung des Hühnerembryo offenbar parallel liegen denjenigen im erwachsenen Körper, wie sich dies ja schon aus der Einleitung als wahrscheinlich ergeben hatte.

Aus dem Umstand, daß die Embryonen bei der Anwendung von Kodein sich weniger gut entwickelten und oft frühzeitiger abstarben als beim Morphin, zusammengehalten mit der nachgewiesenen Unzerstörbarkeit des Alkaloides, darf man wohl mit Bouma den Schluß ziehen, daß eine Angewöhnung an dieses Morphinderivat sehr schwer eintritt.

b) Versuche mit reduzierter Sauerstoffzufuhr.

Zur Entscheidung, ob die im vorhergehenden festgestellte Zerstörung von Morphin und Heroin in den späteren Stadien der Entwicklung mehr bedingt sei durch Oxydationen oder durch Spaltungen, habe ich versucht, die Sauerstoffzufuhr während der Bebrütung verschieden zu gestalten. Zunächst wurden Versuche mit reduzierter Souerstoffzufuhr gemacht. Zu diesem Zwecke wurden die Eier am 6. Tage der Brutperiode teils ganz, teils halb im Längsschnitt mit Asphaltlack bedeckt und unter Normalbedingungen bis zum 24. Tage weiterbebrütet. Eine teilweise Reduktion des Sauerstoffes ist natürlich identisch mit einer Entwicklungsverzögerung, ein Totalabschluß der Luft mit einer Entwicklungseinstellung. Somit standen die Alkaloide während der zweiten Hälfte der Brutzeit in der Hauptsache unter dem Einfluß verschiedener Fermente, von denen wir wissen, daß sie in den ersten 6 Tagen der Bebrütung jedenfalls schon aktiviert waren. Dieselben konnten somit längere Zeit bei einem Optimum der Temperatur auf die Alkaloide einwirken. Nachdem die Lackierung am 6. Tage der Bebrütung vollzogen worden war, wurden die Injektionen erst am 8. Tage vorgenommen, in der Meinung, daß der eventuell im Ei noch vorhandene Sauerstoff seit der Lackierung chemisch gebunden werde. Versuche mit Lackierung zur teilweisen Reduktion der Sauerstoffaufnahme wurden schon vor mir von Paul Mitrophanow (39) ebenfalls zu teratogenetischen Studien gemacht.

Versuch 23 (Nr. 78). Injektion ins Eiweiß von 0,01 MorphinHCl. Befruchtet, halb lackiert, gut halbe Entwicklung, Embryo behaart. Analyse ergab 0,01 MorphinHCl.

Versuch 24 (Nr. 80). Befruchtet, halb lackiert. Injektion von 0,01 HeroinHCl, Entwicklung sofort nach der Injektion eingestellt. Analyse ergab 0,01 HeroinHCl.

Versuch 25 (Nr. 83). Injektion von 0,01 MorphinHCl. Unbefruchtet, halb lackiert, Analyse ergab 0,01 MorphinHCl.

Versuch 26 (Nr. 84). Injektion von 0,01 HeroinHCl. Unbefruchtet, halb lackiert, Analyse ergab 0,01 Heroin HCl.

Versuch 27 (Nr. 86). Injektion von 0,01 MorphinHCl, befruchtet, ganz lackiert, Analyse ergab 0,01 MorphinHCl.

Versuch 28 (Nr. 88). Injektion von 0,01 HeroinHCl, befruchtet, ganz lackiert, Analyse ergab 0,01 HeroinHCl.

Versuch 29 (Nr. 92). Injektion von 0,01 MorphinHCl, unbefruchtet, ganz lackiert, Analyse ergab 0,01 MorphinHCl.

Versuch 30 (Nr. 95). Injektion von 0,01 Heroin HCl, unbefruchtet, ganz lackiert, Analyse ergab 0,01 HeroinHCl.

Aus diesen Versuchen geht übereinstimmend hervor, daß unter keinen Umständen eine Zerstörung von Morphin oder Heroin statt-

gefunden hat bei teilweisem oder ganzem Sauerstoffentzug. Jedenfalls bildet also der Sauerstoff kein Hindernis für die Fermentvorgänge zur Spaltung des Morphins; denn sonst hätte sich hier im Vergleich z. B. mit den Versuchen spontaner oder willkürlicher Unterbrechung der Entwickluug irgendein Zeichen des Abbaues einstellen müssen. Somit können wir wohl annehmen, daß eine rein fermentative Spaltung des Morphins oder Heroins ausgeschlossen ist.

c) Versuche mit erhöhter Sauerstoffzufuhr.

Bei diesen Versuchen wurde die Bebrütung genau in der gleichen Weise durchgeführt wie bei den anderen. An Stelle der gewönlichen Luftzufuhr wurde ein bestimmtes Quantum Sauerstoff in sehr langsamem Strom durch den Brutraum geleitet, so daß in 30 Stunden 15 Liter Sauerstoff verbraucht wurden. Von 32 Eiern entwickelten sich dabei nur zwei vollkommen, die Tiere sind aber nicht spontan ausgeschlüpft.

Versuch 31 (Nr. 100). Befruchtet. Am 6. Tage Injektion von 0,01 Morphin HCl. Entwicklung gleich nach der Injektion eingestellt. Am 24. Tage aus dem Brutapparat entfernt. Analyse ergab 0,01 Morphin HCl.

Versuch 32 (Nr. 114). Unbefruchtet. Injektion am 6. Tage von 0,01 Morphin HCl in das Eiweiß. Bis zum 24. Tage bebrütet. Analyse ergab 0,01 Morphin HCl.

Versuch 33 (Nr. 108). Befruchtet. Injektion am 6. Tage von 0,01 Heroin HCl. Bald nach Injektion Entwicklung eingestellt; bis zum 24. Tage weitergebrütet. Analyse ergab 0,01 Heroin HCl.

Versuch 34 (Nr. 116). Unbefruchtet. Injektion am 6. Tage von 0,01 Heroin HCl. Bis zum 24. Tage weitergebrütet. Analyse ergab 0,01 Heroin HCl.

Versuch 35 (Nr. 106). Befruchtet. Injektion am 6. Tage von 0,02 Morphin HCl. Entwicklung bald nach Injektion eingestellt. Bis zum 24. Tage weitergebrütet. Analyse ergab 0,02 Morphin HCl.

Versuch 36 (Nr. 111). Befruchtet. Injektion am 6. Tage von 0,02 Heroin HCI. Entwicklung bald nach der Injektion eingestellt. Bis zum 24. Tage weitergebrütet. Analyse ergab 0,02 Heroin.

Versuch 37 (Nr. 115). Unbefruchtet. Injektion am 6. Tage von 0,02 Heroin HCl; bis zum 24. Tage weitergebrütet. Analyse ergab 0,02 Heroin HCl.

Versuch 38 (Nr. 117). Befruchtet. Injektion am 6. Tage von 0,02 Heroin HCl; Entwicklung noch etwa 5 Tage fortgesetzt, dann eingestellt. Bis zum 24. Tage weitergebrütet. Analyse ergab 0,02 Heroin HCl.

Versuch 39 (Nr. 124). Befruchtet. Injektion in das Eiweiß. 0,01 Morphin HCl am 6. Tage. Embryo vollständig entwickelt, aber nicht ausgeschlüpft. Morphin nicht nachweisbar.

Versuch 40 (Nr. 126). Befruchtet. Am 6. Tage Injektion ins Eiweiß von 0,02 Morphin HCl; Embryo vollständig entwickelt, aber nicht ausgeschlüpft. Morphin nicht nachweisbar.

Aus all diesen Versuchen ergibt sich, daß kein wesentlicher Unterschied besteht in bezug auf die Alkaloidzerstörung bei vermehrter Sauerstoffzufuhr gegenüber der Bebrütung bei gewöhnlichen Verhältnissen. Das aktive Prinzip scheint nicht der verfügbare Sauerstoff an sich zu sein; auch die präformiert vorhandenen Fermente üben unter der stärkeren O_2-Zufuhr keinen zerstörenden Einfluß aus. Das Maßgebende ist die Entwicklung des Protoplasmas, uud zwar genügt offenbar nicht nur überhaupt eine gewisse Organisation des Eiweißes, sondern es braucht schon eine ziemlich weitgehende Differenzierung in der Zellbildung und dem Gewebeaufbau, damit eine Zerstörung der Alkaloide eintritt. Ist diese Bedingung erfüllt, so können auch die gewöhnlichen Sauerstoffmengen der atmosphärischen Luft zur Zerstörung vollkommen genügen; allerdings scheint diese letztere bei vollentwickeltem Embryo und reichlicherer Sauerstoffzufuhr eher eine vollständigere zu sein, wie ein Vergleich der Versuche 2, 3 und 4 mit Versuch 39 und 40 ergibt. Da wir einerseits die in der beschriebenen Weise in das bebrütete Ei angeführten Injektionen gleichsam als eine chronische Intoxikation mit Morphin usw. betrachten können, andererseits die chemischen Einflüsse die gleichen zu sein scheinen wie bei erwachsenen Tieren, so gestatten uns die erhaltenen Resultate auch gewisse Schlußfolgerungen auf die Ursache der Morphinzerstörung beim Morphinismus. Es ist, wie wir gesehen haben, nicht ein beliebig organisiertes Protoplasma, das dieselbe übernimmt, sondern wahrscheinlich ein erst am Ende der Entwicklung des Embryo vollständig ausgebildetes Zellsystem. Diese kann dafür sprechen, daß die Zerstörung durch eine unter dem Einflusse der Angewöhnung erworbene Fähigkeit des Nervensystems zustande kommt. Würden durch die chronische Anwesenheit des Morphins Fermente gebildet, welche die Aufgabe hätten, dasselbe zu zerstören, so sollte man erwarten, daß solche Vorgänge auch schon in den früheren Stadien der Bebrütnng zustande kommen. Das ist aber sicher nicht der Fall. Das Problem der Morphinzerstörung scheint somit eine ausgesprochene morphologische Basis zu besitzen, wobei offenbar eine Oxydation die Hauptrolle spielt. Im Zusammenhang mit den klinischen Ergebnissen der Morphinabstinenz spricht dieser Umstand dafür, daß die Ursache der Morphinzerstörung beim Morphinismus auf eine erworbene Zellfunktion des Zentralnervensystems zurückzuführen ist. Damit schließe ich mich der von Cloetta gegebenen Auffassung des Morphinismus bzw. der Erklärung für die bei demselben beobachtete vermehrte Zerstörung des Morphins an. Mit dieser Auffassung läßt sich die pharmakologische

Tatsache in Beziehung bringen, daß die Empfindlichkeit gegen die lähmenden Wirkungen des Morphins in der Wirbeltierreihe mit der höheren Entwicklung des Nervensystems zunimmt und daß bei diesen höher entwickelten Individuen auch leichter die Angewöhnung eintritt.

Im ferneren geht aus meinen Versuchen hervor, daß Morphin und Heroin puncto Zerstörung sich prinzipiell gleich verhalten. Damit steht im Einklang, daß bei Heroin ebenfalls Angewöhnung beobachtet wurde. Das Fröhdesche Reagens trennt die Morphinderivate in bemerkenswerter Weise in zwei Gruppen: das einer eventuellen Zerstörung anheimfallende Morphin und Heroin reagieren direkt damit, Kodein und sein nächst höheres Homologon Dionin, bei denen keine Zerstörung im Tierkörper bekannt ist, geben direkt damit nicht die charakteristische Färbung, sondern erst bei Zusatz von Formalin. Babel (40) glaubt, daß in beiden Fällen, d. h. sowohl bei der Zerstörung im Organismus als auch bei der Fröhdeschen Reaktion dieses Verhalten durch die festere Bindung der Ester zu erklären sei. Heroin, ebenfalls ein Ester, zeigt aber wie unsere Versuche beweisen, gegen die Zerstörung durch den wachsenden Organismus eine geringere Widerstandskraft als Morphin. Vielleicht spielen bei diesem quantitativen Unterschied zwischen den beiden Alkaloiden physikalische Eigenschaften eine Rolle. Schon Babel hat die höhere Fettlöslichkeit des Heroins gegenüber Morphin nachgewiesen. Zum Vergleiche bestimmte ich die Wasserlöslichkeit, und zwar folgendermaßen:

Feines Pulver von Heroinum basicum wurde in einem Zylinder mit destilliertem Wasser übergossen und unter öfterem minutenlangen Schütteln 36 Stunden lang stehen gelassen. Die Lösung wurde dann abfiltriert und 100 ccm davon in einer tarierten Glasschale eingedunstet und bei 102° C getrocket und gewogen, wobei sich ergeben hat, daß:

100 ccm destilliertes Wasser bei 20° C lösen: 0,0922 Heroin. basicum
100 » » » » 20° » » : 0,0923 » »

Winterstein (41) erhielt nach der gleichen Bestimmungsmethode folgende Zahlen für die Morphinbase:

100 ccm destilliertes Wasser lösen bei 20° C: 0,0264 Morphin. basicum
100 » » » » » 20° »: 0,0250 » »
100 » » » » » 18° »: 0,0248 » »

Diese wesentlich erhöhte Löslichkeit des Heroins gegenüber Morphin in beiden Medien, Wasser und Fett, erklärt uns einerseits,

daß dieses Alkaloid rascher in die Zelle eindringt, somit schneller und intensiver die spezifische Vergiftung hervorruft, als Morphin, andererseits spielen diese physikalischen Verhältnisse wohl auch eine begünstigende Rolle bei der vollständigen Zerstörung des Heroins durch das Protoplasma. Daneben kommt aber für diese letztere noch etwas Weiteres in Betracht. Wir wissen, daß die höheren Individuen, speziell der Mensch, für Kodein und Dionin viel weniger empfindlich sind, als für Morphin und Heroin. An die beiden ersten Stoffe gewöhnt sich der Körper nur sehr schwer. Es scheint somit eine bestimmte Beziehung zu bestehen zwischen der Art der Veresterung einerseits und der Wirkung und Angewöhnung andererseits. Der Alkylverschluß des Phenolhydroxyls ist offenbar ein sehr fester. Es sitzt somit in dieser Gruppe die Ursache für die verminderte Angewöhnung oder Zerstörungsfähigkeit, während bei Heroin die erhöhte Giftwirkung und leichtere Angewöhnung unter gleichzeitiger leichterer Zerstörung sich auch dadurch erklärt, daß im Organismus relativ leicht die beiden Azetylgruppen abgespalten werden, wodurch die beiden Hydroxylgruppen frei und besonders reaktionsfähig werden. Diesen Unterschied zwischen Azetyl und Alkylrest in bezug auf die Abspaltbarkeit im Körper konnte ja kürzlich von Cloetta und Waser (42) in typischer Weise an derselben Substanz, dem Tetrahydro-β-Naphtylamin, nachgewiesen werden. Allerdings handelte es sich dabei um die Substitution eines Wasserstoffs einer NH_2-Gruppe.

Es wäre noch zu erörtern, was aus dem Morphin und Heroin bei deren Zerstörung im Organismus wird.

Das bekannteste Oxydationsprodukt des Morphins ist das Oxydimorphin, das sich leicht bei alkalischer Reaktion durch atmosphärischen Sauerstoff und jedenfalls bei Gegenwart einer Oxydase bildet. Es ist aber sehr wenig wahrscheinlich, daß die Oxydation des Morphins im tierischen Organismus diesen Weg einschlagen sollte. Zudem würde sich dieses Produkt dem Nachweis mit Fröhdes Reagens nicht entziehen, da dessen Reaktion mit derjenigen des Morphins ja identisch ist. Je nach dem Grade der Oxydation entstehen aber verschiedene Zersetzungsprodukte, die chemisch weniger genau bekannt sind. Bei allen meinen Versuchen, bei denen eine Zerstörung des Morphins durch den Embryo erfolgt war, beobachtete ich eine abweichende Fröhde-Reaktion, die darin bestand, daß das Reagens eine lange Zeit anhaltende Rosafärbung zeigte. Das brachte mich auf den Gedanken, daß es sich dabei um ein Zersetzungsprodukt des Morphins bzw. Heroins handeln kann; denn bei allen

anderen Untersuchungen fand ich diese Reaktion nicht. Leider sind die verwendeten Substanzmengen viel zu gering gewesen, um irgendwelchen Aufschluß über die Natur dieses Abbauproduktes zu erhalten.

Bisweilen fand Marmé in Darmdejektionen und in Extrakten der Lunge und Leber morphinisierter Hunde, wenn dieselben längere Zeit größere, aber nicht tödliche Dosen von Morphin subkutan erhalten hatten, eine Substanz, die mit Fröhdes Reagens nicht violett, sondern rein blau und dann grün wurde. Bei akuter, tödlicher Vergiftung durch Morphin fand er diesen Körper nicht. Er glaubte, daß es sich um Oxydimorphin handle, dessen Reaktion von Polstorff so angegeben wurde. Donath (43) zeigte dann, daß die Fröhde-Reaktion für Morphin und Oxydimorphin die gleiche ist; somit konnte es sich bei der von Marmé beschriebenen Substanz nicht um Oxydimorphin handeln. Ich habe diese blaue Farbe mit Fröhdes Reagens auch zweimal beobachtet: einmal bei einem während des Aufbewahrens schimmelig gewordenen Ei, das natürlich nicht in die Untersuchungen einbezogen wurde, das andere Mal, als ich reines Morphin mit PbS und H_2S-haltigem Wasser etwa 2 Monate lang mazerierte, um zu sehen, ob bei einer eventuell kolloidalen Lösung des PbS dieses einen Einfluß auf das Morphin haben könnte. Im letzteren Falle handelt es sich sicher, im ersteren sehr wahrscheinlich um Reduktionsprozesse; denn wir kennen eine Reihe solcher Vorgänge, die durch Pilze an anorganischen und organischen Substanzen ausgelöst werden können (44). Vielleicht handelt es sich bei den Befunden von Marmé um ähnliche Vorgänge.

Zusammenfassung.

In befruchtete und bebrütete Hühnereier lassen sich Lösungen von Morphin, Heroin und Kodein einspritzen, ohne daß notwendig dadurch die Entwicklung des Embryo gehindert wird, wenn die Dosis von etwa 2 cg nicht überschritten wird.

Die nach einer besonders minutiösen Technik ausgeführten Alkoloidbestimmungen solcher eingespritzter Eier ergibt folgendes:

Ist der Embryo völlig entwickelt, so ist Heroin immer völlig zerstört, Morphin zwischen 50—100 %, Kodein bleibt quantitativ erhalten. Vermehrte O_2-Zufuhr während der Bebrütung bringt auch eine völlige Zerstörung des Morphins.

Ist die Entwicklung nur etwa bis zur Hälfte gelangt und dann der Tod eingetreten, so finden sich sämtliche Alkaloide quantitativ wieder. Dauraus folgt, daß es einer gewissen morphologi-

schen Entwicklungsstufe bedarf, um die beiden Alkaloide zu zerstören.

Der eingespritzte Embryo ist als ein chronisch vergiftetes Individuum zu betrachten. In Analogie mit schon vorhandenen Tatsachen bei chronischer Vergiftung erwachsener Tiere tritt auch hier nur die Zerstörung bei Morphin und Heroin auf, Kodein bleibt unbeeinflußt.

Die Versuche mit vermehrter und verminderter Sauerstoffzufuhr während der Bebrütung, sowie die anderen Ergebnisse sprechen dafür, daß die beschriebene Zerstörung der Alkaloide durch den völlig entwickelten Embryo auf oxydativem Wege erfolgt.

Die Ursache, warum Morphin und Heroin zur Angewöhnung führen, und dabei zerstört werden, Codein und Dionin dagegen nicht, liegt in der Art der Veresterung des Phenolhydroxyls. Daß Heroin am leichtesten zerstört wird, hängt, abgesehen von der größeren Löslichkeit in Wasser und Öl, offenbar damit zusammen, daß die beiden Azetylgruppen im Köper leicht abgespalten werden.

Literatur.

1. Orfila, zitiert bei Tauber. — 2. Marmé, Deutsche mediz. Wochenschrift Bd. 14, 1883. — 3. Tauber, Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie Bd. 27, 1890, S. 336. — 4. Kaufmann-Asser, Biochemische Zeitschr. Bd. 54, S. 161. — 5. Faust, Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie Bd. 44, 1900, S. 217. — 6. M. Cloetta, Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie Bd. 50, 1903, S. 451. — 7. B. Frenkel, Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie Bd. 63, 1910, S. 331. — 8. Ch. Féré, Comptes rendus hebdomadaires des Séances et mémoires de la Société de Biologie, Paris 1894, S. 221. — 9. Derselbe, a. a. O., Paris 1896, S. 239. — 10. Derselbe, a. a. O., Paris 1894, S. 282. — 11. Derselbe, a. a. O., Paris 1895, S. 677. — 12. Derselbe, a. a. O., Paris 1895, S. 271. — 13. Derselbe, a. a. O., Paris 1896, S. 343. — 14. Derselbe, a. a. O., Paris 1899, S. 806. — 15. Jan Tur, a. a. O., Paris 1904, S. 236. — 16. Féré, a. a. O., Paris 1894, S. 346. — 17. Derselbe, a. a. O., Paris 1894 S. 429. — 18. Derselbe, a. a. O., Paris 1894, S. 369. — 19. Derselbe, a. a. O., Paris 1894, S. 490. — 20. Derselbe, a. a. O., Paris 1895, Bd. 47, S. 11. — 21. Derselbe, a. a. O., Paris 1897, S. 512. — 22. Derselbe, a. a. O., Paris 1897, S. 597. — 23. Derselbe, a. a. O., Paris 1897, S. 856. — 24. Derselbe, a. a. O., Paris 1900, S. 471. — 25. Derselbe, a. a. O., Paris 1898, S. 499. — 26. Derselbe, a. a. O., Paris 1898, S. 611. — 27. Derselbe, a. a. O., Paris 1900, S. 681. — 28. Derselbe, a. a. O., Paris 1901, S. 755. — 29. Derselbe, a. a. O., Paris 1899, S. 454. — 30. Derselbe, a. a. O., Paris 1899, S. 713. — 31. Jacques Loeb, Die chemische Entwicklungserregung des tierischen Eies (Berlin, J. Springer 1909). — 32. O. Warburg, Zeitschrift für physiologische Chemie 1908. — 33. W. Ostwald, zitiert bei Loeb. — 34. Burian, Ergebnisse der Physiologie, 5. Jahrgang, 1906, zit. bei Loeb. — 35. R. H. Aders Plimmer und F. H. Scott, The Journal of Physiology, edited by Langley, Vol. 38, 1909, S. 247. — 36. Cl. Bohr und K. A. Hasselbach,

Skandinavisches Archiv für Physiologie Bd. 10, S. 149 und 353. — 37. Heinr. H. Escher, Zeitschrift für physiologische Chemie Bd. 83, 1913, S. 211. — 38. Bouma, Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie Bd. 50, Jahrgang 1909, S. 353. — 39. Paul Mitrophanow, Archiv für Entwicklungsmechanik der Organismen Bd. 6, 1898. — 40. Babel, Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, Bd. 52, 1905, S. 262. — 41. Winterstein, Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie Bd. 62, S. 140. — 42. M. Cloetta und E. Waser, Archivfür experimentelle Pathologie und Pharmakologie Bd. 73, 1913, S. 398. — 43. Donath, Pflügers Archiv Bd. 38, 1886, S. 528. — 44. Vgl. Grundriß der Bakteriologie von Lehmann und Neumann, S. 78—81; Autenrieth, Auffindung der Gifte, S. 209.

XIX.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Breslau.

(Direktor: Prof. Pohl.)

Zur Kenntnis der Kreislaufwirkung einiger Chinaalkaloide und ihres Verhaltens im Organismus.

Von

Johannes Biberfeld.

(Mit 27 Kurven.)

I.

Durch die chemische Forschung des letzten Jahrzehnts ist für das Chinin das Formelbild

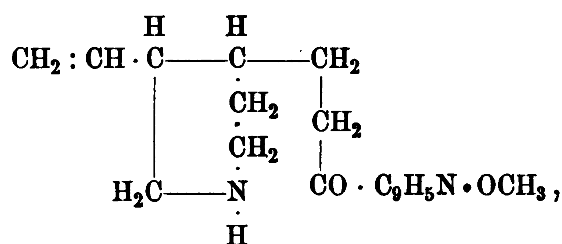
```
               H     H
CH2 : CH · C ——— C ——— CH2          OCH3  H
           |     ·      |             ·
           |    CH2     |            C ——— C
           |     ·      |           //       \\
           |    CH2     |   OH    HC           CH
           |     ·      |   ·       \        /
         H2C ——— N ——— C · C ——— C   C ═══ C
                        H   ·      \\ H     H  \\
                            H        C ——— C     N
                                                //
```

gesichert worden[1]). Im Anschluß an den jeweiligen Fortschritt der chemischen Erkenntnis vom Bau des Alkaloids ist nun fast stets die Diskussion wieder aufgelebt, ob die pharmakologische Wirkung des Alkaloids an das Gesamtmolekül oder an einen Teil und dann an welchen angeknüpft sei. Vollkommen sichere Entscheidung ist hierin noch nicht getroffen worden, doch wird jetzt meist angenommen, daß die wichtigste Wirkung, die spezifische gegen die Malariaplasmodien, nur von der eigenartigen Verknüpfung des sog. Chinuclidin- und Chinolinringes im Molekül abhängt; wenn dem so wäre, erscheint es

---

1) Vgl. Ad. Kaufmann, Über synthetische, den Chinaalkaloiden nahe verwandte Basen. Berl. Ber. 46 (1913), S. 1823.

sehr schwierig, durch chemische Varianten einen Fortschritt in dieser Richtung zu erreichen. Weniger sicher ist, ob die anderen pharmakologischen Wirkungen, die man dem Chinin von jeher zuerkennt, nur durch das unveränderte Molekül ausgelöst werden; so ist ja bekannt, daß die symptomatische fieberwidrige Chininwirkung sich auch mit einfacheren Chinolinderivaten, z. T. sogar noch intensiver, hervorbringen läßt. In neuester Zeit hat man nun auch versucht, synthetisch Chininabkömmlinge darzustellen, die speziell die von klinischer Seite stets angenommene günstige Beeinflussung des Kreislaufs durch Chinin in besonders hohem Maße besitzen sollten. So faßt Ad. Kaufmann (a. a. O. S. 1825) Chinin sogar als einen »adrenalinartigen« Körper auf, und zwar, abgesehen von einer (recht äußerlichen) chemischen Ähnlichkeit, deshalb, weil »ja Chinin selbst schon gefäßkontrahierend wirkt«. Er hat u. a. eine Körperklasse, von ihm als Chinolylketone bezeichnet, dargestellt, die auch physiologisch (nach sonst nicht bekannt gewordenen Versuchen von A. Warschawski) dem Chinin in seinen verschiedenen therapeutischen Wirkungen nahekommen sollen, ohne die Vergiftungssymptome auszulösen, die gelegentlich beim Chiningebrauch beobachtet werden. Die theoretische Erklärung hierfür sucht er darin, daß nach seiner Meinung Chinin, das ja zum größten Teil im Organismus abgebaut wird, im sauren Magensaft zu dem viel giftigeren Chinatoxin[1]),



wird. Die Ursache der den »isomeren Alkaloiden — Chinin, Cinchonin einerseits, Toxine andererseits — gemeinsamen Vergiftungserscheinungen ist wahrscheinlich die Bildung des endständigen Piperidinrestes[2]) in der Seitenkette«. Die Ansicht, daß eben der

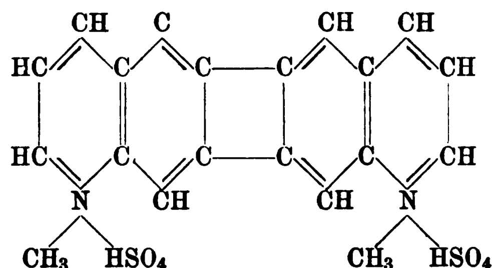
1) Cinchonin soll sich nach ihm schon beim Erwärmen mit sehr verdünnter Salzsäure (1:1000) »wenn auch in geringer Menge«, in das entsprechende Toxin, das Cinchotoxin, umlagern.

2) Auf den naheliegenden Einwand, warum dann subkutan injiziertes Chinin dasselbe Vergiftungsbild gibt wie per os eingeführtes, geht K. nicht ein. Daß es vollständig in den Magen ausgeschieden und dort zu Toxin wird, dürfte kaum plausibel sein; Bongers (Archiv f. experiment. Path. u. Pharmakol. Bd. 35, S. 422) fand nur Spuren im Magen.

Chinuclidin-, bzw. Piperidinrest ausschlaggebend für die fieberwidrige Chininwirkung sei, erscheint ihm als unbegründet.

Die von Kaufmann herangezogenen Chinatoxine[1]) sind experimentell nur wenig bearbeitet worden, hauptsächlich von H. Hildebrandt[2]). Die wesentlichen Angaben dieses Autors über die pharmakologischen Wirkungen sind folgende: Das Cinchotoxin ruft beim Warmblüter heftige Krämpfe hervor; reines Cinchotoxin tötet weiße Mäuse in der Dosis von 0,15 mg pro Gramm Körpergewicht (also eigentlich nicht übermäßig »toxisch«). Eine entsprechende Dosis von Cinchonin soll noch nicht wirken. Ebenso schadeten 15 mg Cinchonin einer kleinen Katze nichts, während 15 mg Cinchotoxin dasselbe Tier nach einiger Zeit töteten. — Chinotoxin rief in den dem Cinchotoxin entsprechenden Dosen keine Krämpfe hervor; beim Frosch verursachten 3 mg Cinchotoxin völlige Lähmung, 3 mg Chinotoxin waren wirkungslos; auch 9 mg Cinchonin machten nichts. — Sowohl nach Chinotoxin wie nach Cinchotoxin tritt im Harn eine gepaarte Glukuronsäure auf; freies Cinchotoxin war im Harn der Tiere (mit Nitrothiophen) nicht nachzuweisen. — Cinchotoxin und Chinotoxin sollen in der Dosis von mehreren Milligrammen eine geringfügige Erhöhung des Blutdruckes bewirken (größere Elevationen, Frequenz unverändert[3])); Cinchonin macht Senkung.

1) Mit dem Namen Chinatoxin ist auch das von Ostermayer (Berl. Ber. 1884, S. 2444) entdeckte Dichinolyldimethylsulfat



bezeichnet worden (Archiv f. experiment. Path. u. Pharmakol. Bd. 24, S. 241 und Bd. 25, S. 446). Selbstverständlich ist diese Substanz pharmakologisch ganz anders zu bewerten, als die eigentlichen Chininderivate.

2) Herm. Hildebrandt, Zur Pharmakologie der Chinatoxine. Archiv f. experiment. Path. u. Pharmakol. Bd. 59, S. 127.

3) Nach Miller und Rhode (Berl. Ber. 28, S. 1058) hat Hildebrandt bei den von ihnen (1895) dargestellten fraglichen Derivaten des Chinins und Cinchonins eine Giftigkeit ähnlich der des Digitoxins gefunden; deshalb haben auch Miller und Rhode diese Körper »Toxine« genannt. — Nun ist (vgl. Miller und Rhode) Chinotoxin identisch mit dem s. Z. von Pasteur dargestellten und als Chinicin bezeichneten Produkt. Aus naheliegenden Gründen

Aus dieser Schilderung ist, wie man sieht, nur wenig Charakteristisches zu entnehmen: das bei aromatischen Substanzen ja fast nie vermißte Symptom der allgemeinen Krämpfe und die Erhöhung der Gesammttoxizität, besonders beim Cinchotoxin. — Auch das über die Kreislaufwirkung Gesagte bedeutet wohl wenig, — widerspricht aber jedenfalls der Kaufmannschen Hypothese, da ja nach Hildebrandt die Toxine kreislaufbefördernd wirken sollen.

Andererseits sind auch für die Annahme, daß das Chinin selbst die Zirkulation fördere, nur wenige experimentelle Stützen zu finden. Die ausführlichste Arbeit über die Herz- und Blutdruckwirkung von Chinaalkaloiden stammt von C. H. Santesson[1]). Am isolierten Froschherzen (Williamsscher Apparat) fand er stets eine schwächende Wirkung auch schon kleiner Giftmengen, die bei den einzelnen Alkaloiden etwas verschieden sind; Frequenz und Pulsvolumen werden vermindert, und auch die absolute Kraft nimmt selbst nach den kleinsten überhaupt noch wirksamen Dosen ab; Atropin ändert daran nichts. Der Angriffspunkt der Giftwirkung ist zum größten Teil die Herzmuskulatur. Bei Kaninchen fand Santesson nach »kleinen« Gaben eine Drucksteigerung (Frequenz mehr gesteigert als der Druck), aber nur bei intravenöser Injektion. Santesson nimmt an, daß bei dieser die relativ große Giftmenge, die direkt ins Herz gelangt, dort eine Reizwirkung hervorbringe. — Wie seine Protokolle aufweisen, hat er nur in zwei Versuchen bei Dosen von 0,4 und 4 mg eine geringe Steigerung gesehen (4—5 mm), also Werte, die fast innerhalb der Fehlerquelle liegen. —

Dieser schwachen Grundlage entsprechend lauten auch die Angaben in den Lehrbüchern der Pharmakologie sehr zurückhaltend. Schmiedeberg-Faust (7. Aufl., S. 243) erwähnen die Schwächung der Arbeitsleistung und der absoluten Kraft; dagegen vermag das Chinin »aus irgendeinem Grunde bestehende Unregelmäßigkeiten der Herzaktion« zu beseitigen. — H. Meyer und R. Gottlieb erwähnen von einer Herzwirkung des Chinins nur die lähmende großer Dosen (3. Aufl., S. 241). — Auch in den Lehrbüchern der Toxikologie wird meist bloß die herzlähmende Wirkung erwähnt, nur Kobert gibt

wäre es vorzuziehen, von der Bezeichnung »Toxin« für diese chemisch genau gekannten Körper abzusehen (zumal wenigstens beim Chininderivat von einer besonders großen Toxizität keine Rede sein kann, siehe weiter unten) und dafür die alten Namen Chinicin und Cinchonicin zu gebrauchen.

1) C. G. Santesson, Über die Wirkung einiger Chinaalkaloide auf das isolierte Froschherz und auf den Blutdruck des Kaninchens. Archiv f. experiment. Path. u. Pharmakol. Bd. 32, S. 321.

(Lehrbuch der Intoxikationen, S. 1125) an, daß die Gefäße isolierter Organe, wie er festgestellt habe, durch Chinin stark erweitert werden; das Original dieser Arbeit stand mir nicht zur Verfügung. — Ebenfalls nur als eine Art von »Lähmung«, d. h. als Beseitigung von irgendwelchen Reizmomenten, ist die Beobachtung von E. Starkenstein (Zeitschrift f. exp. Pathol. u. Ther. 1907, Bd. 4, S. 10) zu bewerten, daß intravenöse Injektion von Chinin. hydrochl. den durch Glyoxylsäure erzeugten Pulsus alternans schwinden läßt. —

Von neueren experimentellen Arbeiten sei die von H. Fredericq und Terroine[1]) erwähnt; die Autoren weisen ebenfalls auf die Widersprüche in der Literatur hin. Sie haben am isolierten Herzen von Testudo graeca Chinin, Cinchonin, Chinidin und Cinchonidin untersucht und gefunden, daß die 1%ige Lösung aller Basen selbst sehr kräftig schlagende Herzen zum Stillstand in Diastole bringt; Systole tritt nur auf, wenn die Giftlösung zu stark alkalisch war. Beim Fortschreiten der Vergiftung sahen sie stets Verminderung der Frequenz und Amplitude, umgekehrt bei der Wiedererholung. — Die linksdrehenden Basen (Chinin und Cinchonidin) sind giftiger als die entsprechenden zwei rechtsdrehenden; die methoxylierten sind weniger giftig.

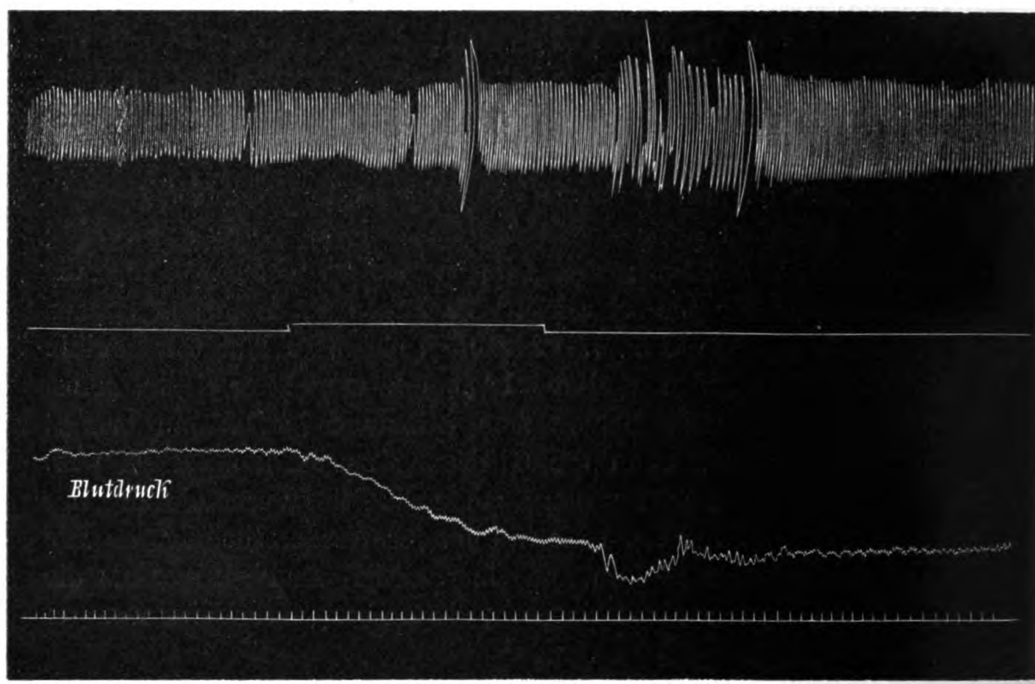
II.

Im Verlauf einer weiterhin zu erwähnenden Versuchsreihe über das Verhalten des Chinins und einiger seiner Derivate im Organismus habe auch ich bei der Unvollständigkeit der bisherigen Angaben über die Wirkung der Chinatoxine und der Bedeutung, die diesen Körpern von chemischer Seite zugesprochen wird, eine größere Zahl von Experimenten über die pharmakologische Wirkung, besonders über die Beeinflussung des Kreislaufs und seiner einzelnen Faktoren durch Chinin, Cinchonin, Chinicin (= Chinotoxin) und Cinchonicin (= Cinchotoxin) angestellt, über die im folgenden berichtet werden soll.

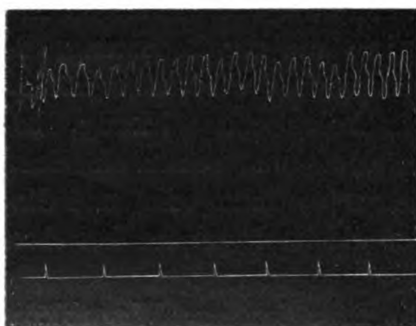
Um mit Chinin zu beginnen, so habe ich am Warmblüter (Kaninchen) bei der gewöhnlichen Methodik der Messung des Blutdrucks (Hg-Manometer) und Injektion in einen Ast der V. jugularis entweder gar keine Veränderung der Kurve gesehen oder (bei etwas größeren Dosen) stets tiefe Drucksenkung und Pulsverlangsamung, z. B. in dem durch Kurve 1 dargestellten Versuche, in dem man auch erkennen kann, daß die Atmung (Schreibung nach Tracheotomie mit Mareyscher Kapsel) nur sekundär und wenig geschädigt wird. —

1) Journ. de phys. et de path. génér. Bd. 15, S. 961.

Die intravenöse Injektion ist jedoch, selbst wenn man in eine kleine Vene einspritzt und so das Gift sich vor dem Eindringen ins Herz



Kurve 1. Kaninchen, 1900 g. Kymographion Hg-Manometer. Zeit in Sekunden. Atmung mit Mareyscher Kapsel geschrieben. — An der Marke Injektion von 2 mg Chinin. hydrochlor. (neutralisierte 1%ige Lösung) intravenös.

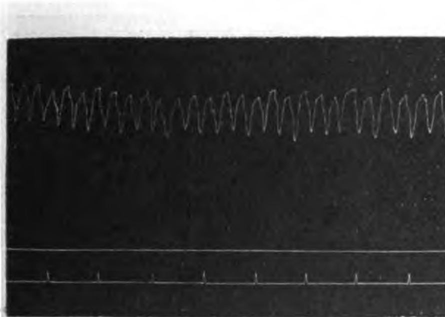


Kurve 2a. Kaninchen, 3800 g. Blutdruckschreibung mit Hürthleschem Federmanometer; Zeit in Sekunden; Einlauf von $^1/_2$‰ Chinin. hydrochlor. in Ringer; Druck = 30 cm; Einlaufsgeschwindigkeit = 1,5 ccm pro Minute. Beginn 10,57 Uhr a. m.

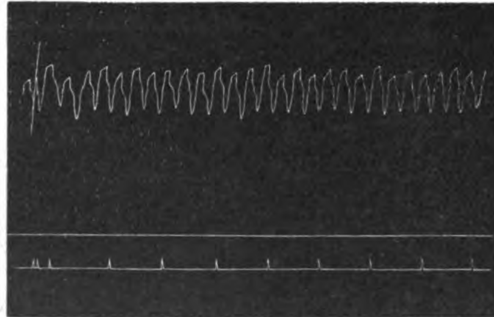
mit viel Blut mischen läßt, immer noch ein heftiger Eingriff; es wäre möglich, daß bei der langsamen Resorption subkutan injizierten oder in den Magen eingeführten Chinins doch eine entgegengesetzte Herzwirkung auftrete. Ich habe deshalb versucht, ob sich mit der Methode des langsamen Einlaufs sehr dünner Lösungen, die sich Kretschmer[1]) beim Suprarenin bewährt hat, hier eine herz- oder gefäßtonisierende Wirkung erzielen ließe. Alle Versuche fielen aber, wie als Beispiel Kurve 2 und 3 zeigen mögen, trotz Anwendung verschiedener Druckhöhen und Einlaufs-

1) Dies Archiv Bd. 57, S. 423.

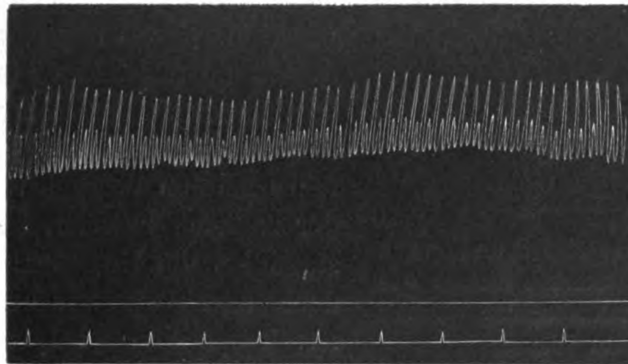
geschwindigkeiten negativ aus; entweder blieben Höhe des Blutdrucks und Pulsfrequenz unverändert oder sie nahmen ab.



Kurve 2b. 14 Minuten nach Beginn des Einlaufs.

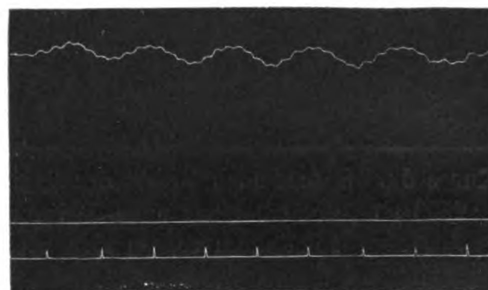


Kurve 2c. 25 Minuten nach Beginn des Einlaufs. Vielleicht minimale Zunahme der Amplitude.



Kurve 3a. Kaninchen, 2400 g. Versuchsanordnung wie bei Kurve 2, nur Einlaufsgeschwindigkeit = 4 ccm pro Minute. — Normale Druckhöhe = 8,8 cm Hg (10 mm der Ordinate = 2 cm Hg).

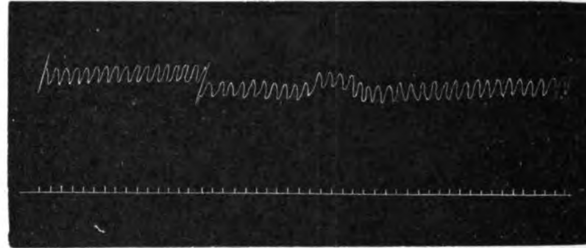
Nicht anders erging es mir im Blutdruckversuch am Frosch[1]), wie Kurve 4a und b zeigen mögen. Und auch am isolierten Froschherzen war das Resultat dasselbe. Ich ließ die Eskulentenherzen an einer der Straubschen Vorschrift entsprechenden Vorrichtung schreiben; die Konzentration, die bereits sicher schädigte, schwankte



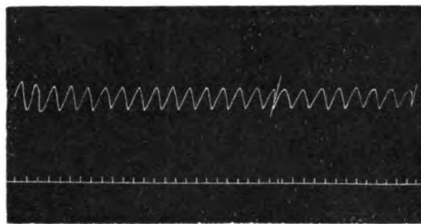
Kurve 3b. 15 Minuten nach Beginn des Einlaufs. Abnahme der Frequenz und der Amplitude, geringere des Drucks (Druck = 7,6 cm Hg).

1) Die Kanüle wurde bei diesen Versuchen in die linke Aorta eingeführt, als Sperrflüssigkeit diente 4,5%iges NaCl + 1%igem $NaHCO_3$. Als Manometer diente ein sehr empfindliches Torsionsfedermanometer nach Hürthle.

bei den einzelnen Herzen (was auch Frédericq angibt). 1:5000 Ringer Speiseflüssigkeit schädigte meist schon deutlich — aber nie-

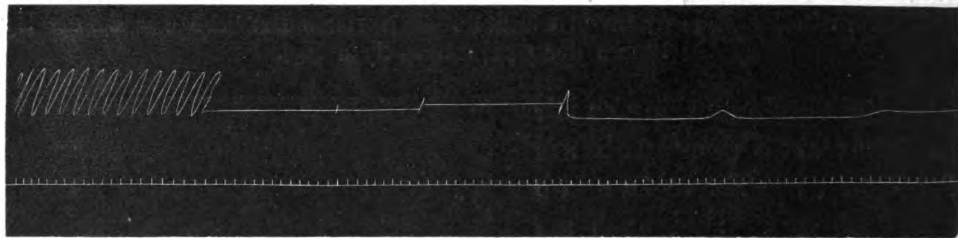


Kurve 4a. Esculenta, 55 g. Blutdruck in der linken Aorta; 0,03 Chinin. hydrochlor. in einen Oberschenkellymphsack (5,5 mm Höhe der Ordinate = 10 cm Wasserdruck). Normaler Druck = 47,3 cm Wasser.

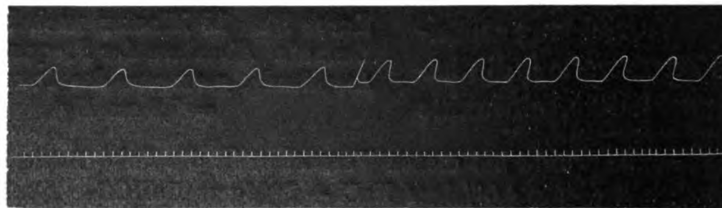


Kurve 4b. Fast eine Stunde nach der Injektion. Starkes Sinken des Druckes, Frequenzabnahme. (Druck = 30 cm Wasser.)

mals habe ich ein sicheres Anwachsen der Frequenz oder der Amplitude feststellen können, trotzdem ich bis zur Verdünnung 1:40 000 heraufgegangen bin. — Als Beispiel führe ich den Versuch vom 4. VI. an, der zugleich beweist, daß der Stillstand bei der Konzentration 1:2500 noch durch Auswaschen reparabel ist; irreparabel wird er erst durch

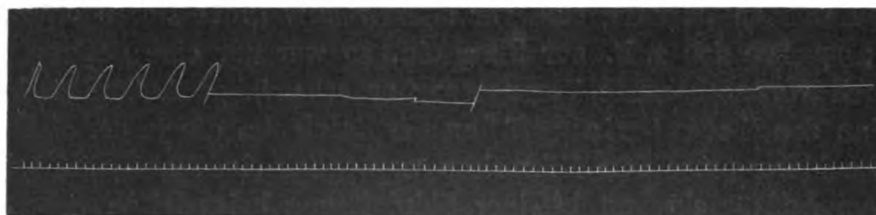


Kurve 5a. Sofort nach Ersatz der Speiseflüssigkeit durch Chinin-Ringerlösung 1:2500 völliger Stillstand; nach 5 Minuten Auswaschen mit Ringer; nach etwa 15 Minuten zeigen sich wieder seltene Kontraktionen.



Kurve 5b. Etwa 10 Minuten nach 5a. Ziemlich gute Erholung.

1:1000 (Kurve 5). — Nur an einem einzigen Gefäßgebiete habe ich eine funktionsteigernde, erregende Wirkung gesehen, nämlich an der



Kurve 5c. Etwa 30 Minuten später; Chin. mur. 1:1000 (↑) sofort Stillstand, der durch Auswaschen (><) nicht mehr zu beseitigen ist.

isolierten durchströmten Froschextremität (Läwen-Trendelenburg), z. B. in folgendem Versuche:

Esculenta, 26 cm Wasserdruck; Ringerlösung.

10,25 Uhr a. m. 44 Tropfen in der Minute.
10,28 » a. m. 42 » » » »
10,30 » a. m. 42 » » » »
5 mg Chinin. mur., neutrale 1%ige Lösung, in eine Seitenleitung injiziert.
10,32 Uhr a. m. 20 Tropfen in der Minute.
10,35 » a. m. 16 » » » »
10,38 » a. m. 20 » » » »
10 mg Chinin.
10,39 Uhr a. m. 12 Tropfen in der Minute.
10,41 » a. m. 10 » » » »
10,43 » a. m. 12 » » » »

Bei größerer Dosis war die Konstriktion so stark, daß unter den Versuchsbedingungen der Durchfluß völlig aufhörte, z. B.:

Esculenta, 26 cm Druck.

9,49 Uhr a. m. 44 Tropfen in der Minute.
9,51 » a. m. 44 » » » »
9,55 » a. m. 52 » » » »
20 mg Chinin.
9,55 Uhr a. m. 0 Tropfen in der Minute.
9,56 » a. m. 0 » » » »
10,15 » a. m. 0 » » » »

Ich glaube jedoch nicht, daß die hierdurch — wenigstens für die Muskelgefäße des Frosches — sichergestellte lokal-kontrahierende

Wirkung des Chinins für die Kreislaufwirkung des resorbierten Chinins in Betracht kommen kann, wogegen ja auch der Ausfall der Blutdruckversuche am Frosch spricht. Denn zur Auslösung der konstringierenden Wirkung sind vor allem relativ große Dosen erforderlich; spritzte ich z. B. nur 2 mg ein, so war nur eine geringe und schnell vorübergehende Verengerung zu sehen[1]). — Außerdem habe ich an den Mesenterialgefäßen der Esculenta, die ja der direkten Beobachtung unter dem Mikroskop zugänglich sind, auch bei reichlichem Aufträufeln von 1 %iger Chininlösung keinerlei Verengerung der Gefäße noch Unterbrechung oder Behinderung des Blutstromes gesehen[2]). Und das Mesenterialgebiet ist doch dasjenige, das für die Höhe des Blutdrucks und die Blutströmung überhaupt von ausschlaggebender Wichtigkeit ist.

Auch an anderen glatten Muskelfasern habe ich vom Chinin stets nur einen Einfluß im Sinne der Schädigung gesehen, so am Uterus[3]) und am Darm; vgl. die Kurven 6 und 7.

---

1) Einmal sah ich, daß, wenn die Gefäße vor der Injektion schon sehr eng waren, Chinin erweiternd wirkt:

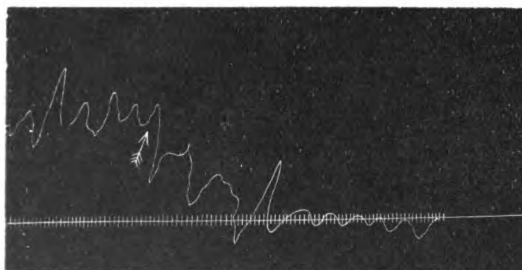
Esculenta, 26 cm Druck.

10,43	Uhr	a. m.	14	Tropfen	in	30	Sekunden.
10,44	»	a. m.	14	»	»	30	»
10,48	»	a. m.	9	»	»	30	»
10,51	»	a. m.	4	»	»	30	»
10,52	»	a. m.	3	»	»	30	»
	2 mg Chinin (1 ccm)						
10,53	Uhr	a. m.	11	Tropfen	in	30	Sekunden.
10,54	»	a. m.	11	»	»	30	»
10,59	»	a. m.	7	»	»	30	»
11,01	»	a. m.	8	»	»	30	»
	1 ccm Ringer.						
11,03	Uhr	a. m.	6	Tropfen	in	30	Sekunden.
11,08	»	a. m.	2	»	»	30	»

2) Auch in den Binzschen Arbeiten, soweit sie mir zugänglich waren, habe ich keine Angaben über eine Beeinflussung der Gefäßweite am Froschmesenterium gefunden; allerdings war in ihnen das Chinin nicht lokal angewendet worden.

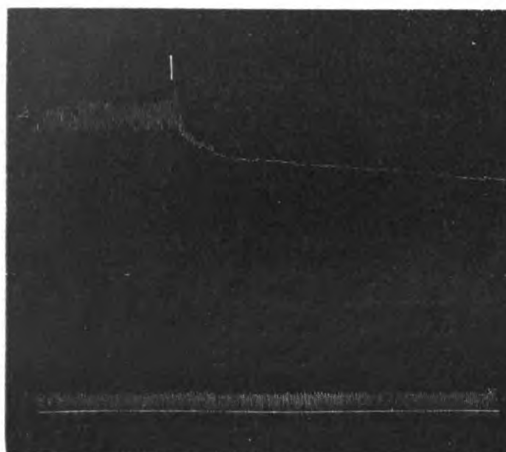
3) In der Literatur findet man schwankende Angaben und Kurven über den Einfluß des Chinins auf den isolierten Uterus, vgl. z. B. G. B. Zanda, Azione fisiologica di alc. alcaloidi della corteccia di china sull' utero isol. Arch. internat. de pharmacodyn. etc. Bd. 20, S. 417; bei den von mir angewendeten Konzentrationen 1 : 5000—1 : 10000 habe ich am nichtgraviden Uterus nur Erschlaffung gesehen.

Nur noch an einem einzigen Organ habe ich, ebenso wie an den Beingefäßen, eine Kontraktion glatter Fasern gesehen: am enukleierten Froschauge; hier trat auf Einwirkung 1%iger Chinin- (auch Cinchonin-) lösung nach etwa 3/4 Stunden eine eben deutliche Erweiterung auf. — Wie man sieht, ist auch hier die kontrahierende Wirkung relativ schwach.



Kurve 6. Kaninchen. Uterus in 50 ccm Tyrodelösung; bei ↑ 5 mg Chinin. hydrochlor. Zeit = 5 Sekunden

Es läge nahe, die Wirkung des Chinins auf die Extremitätengefäße, die so aus der Reihe fällt, damit zu erklären, daß die Gefäßverengerung indirekt, und zwar durch Kontraktion quergestreifter Muskelfasern zustande komme; es ist ja bekannt, daß Chinin schon in sehr dünner Konzentration solche Muskeln ähnlich wie Coffein beeinflußt. Ich glaube jedoch nicht, daß dies der Grund ist, da ich nie bei meinen Versuchen irgendwelche dauernde fibrilläre Zuckungen gesehen. Ferner spricht dagegen, daß auch die Chinatoxine (s. später) die gleiche Wirkung auf die quergestreiften Muskelfasern besitzen, die Beingefäße aber stets zur Erweiterung bringen[1]).



Kurve 7. Kaninchen. Darm in 50 ccm Tyrodelösung; 2 mg Chinin.

III.

Wie oben angeführt, habe ich eine größere Zahl von Versuchen mit Chinicin und Cinchonicin (Chinotoxin bzw. Cinchotoxin) angestellt, und möchte hier kurz darüber berichten. Ich habe mir das Chinicin nach den Angaben Fußeneggers (Berl. Ber. 1900, S. 3227)

1) Soweit ich untersucht habe, gilt all das Gesagte auch vom Cinchonin.

dargestellt, die hellgelbe ölige Base[1]), die die charakteristische Purpurfärbung mit Diazobenzolsulfosäure noch in starker Verdünnung gab, mit der zur Neutralisation gerade eben ausreichenden Menge verdünnter Schwefelsäure versetzt und meist als 3%ige Lösung zu den Injektionen verwendet. Im Gegensatz zu Hildebrandt habe ich am intakten Frosche nie eine »digitoxinähnliche« Wirkung feststellen können, wie die beiden folgenden Versuche zeigen mögen:

Mittelgroße Esculenta; Herz freigelegt.

4,25 Uhr p. m. 64 Pulse in der Minute; 0,03 Chinicin in den Oberschenkellymphsack, der Schenkel wird sofort starr.
4,32 Uhr p. m. 38 - 40 Pulse in der Minute.
4,40 » p. m. Herzaktion sehr unregelmäßig, lange diastolische Pausen; etwa 74 Pulse in der Minute.
4,50 Uhr p. m. fast völlig diastolischer Stillstand.
5,00 » p. m. Ventrikel diastolisch still, im Vorhof noch gelegentlich leises Wogen; auf Berührung schlägt Ventrikel. — Benetzung mit Atropin ändert nichts.

Kleine Temporaria; Herz freigelegt.

4,08 Uhr p. m. 64 Pulse in der Minute. 10 mg Chinicin. sulf. (Kehllymphsack).
4,35 Uhr p. m. 20 Pulse in der Minute; lange Diastolen.
5,05 » p. m. 14 » » » »
5,30 » p. m. 12 » » » » Herzaktion unregelmäßig. In feuchter Kammer aufbewahrt; nach etwa 24 Stunden steht das Herz in Diastole still.

Dementsprechend war im Blutdruckversuch am ganzen Frosch nur Schwächung zu sehen, z. B. in dem in Kurve 8a und b dargestellten Versuche; und ebenso unterschied die Ketoverbindung sich auch beim Warmblüter nicht vom Chinin, weder bei einfacher Injektion in die Vene (Kurve 9a und b[2])), noch bei fortgesetztem Einlauf dünner Lösungen (Kurve 10a und b; Einlauf = 1 ccm pro

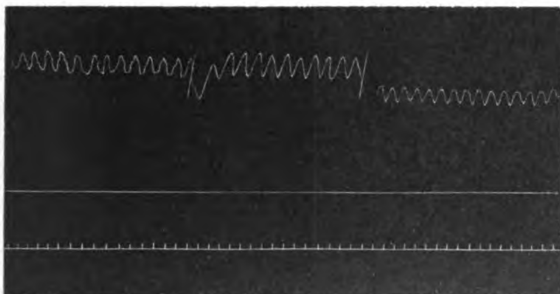
---

1) Trotz sechsmaligen Umfällens ist es mir nicht gelungen die Base absolut rein zu erhalten; α_D ($CHCl_3$) war 46,4° (p = 1) statt 44,1°; die Verbrennung (nach Dennstedt) ergab:

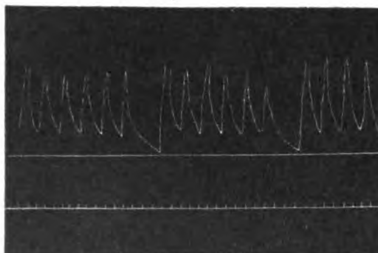
0,149 g Substanz; gefunden 0,3994 CO_2 und 0,1068 H_2O;
berechnet 73,9% C, gefunden 73,1%;
» 7,39% H_2O, » 7,95%.

2) Aus der Form der Kurve ist gut zu ersehen, daß die Blutdrucksenkung hauptsächlich durch Gefäßerweiterung bedingt ist.

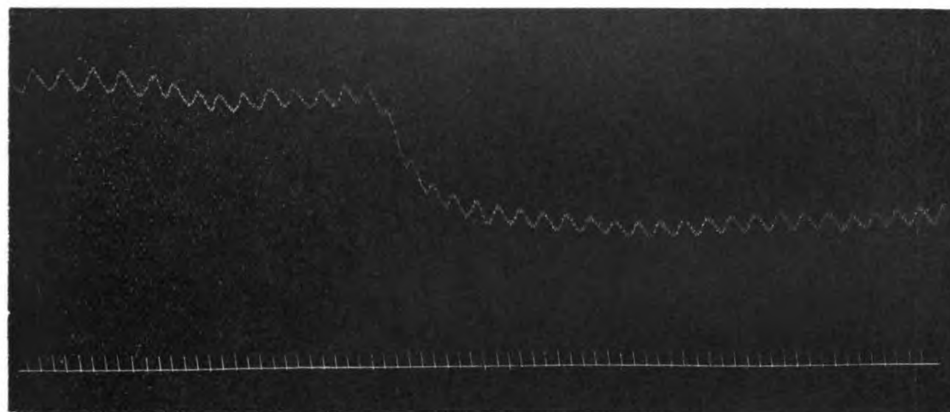
Minute, keine Änderung und Kurve 11a und b; Einlauf = 2 ccm pro Minute; Schädigung der Zirkulation).



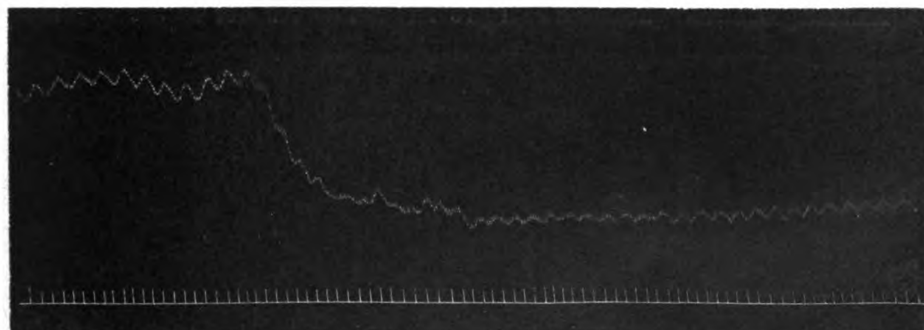
Kurve 8a. Esculenta, 80 g. Blutdruck gemessen in der linken Aorta; 0,04 Chinicin. sulf. bei der Marke in einen Lymphsack; nach 10 Minuten bereits Erniedrigung des Druckes und Verkleinerung der Amplitude.



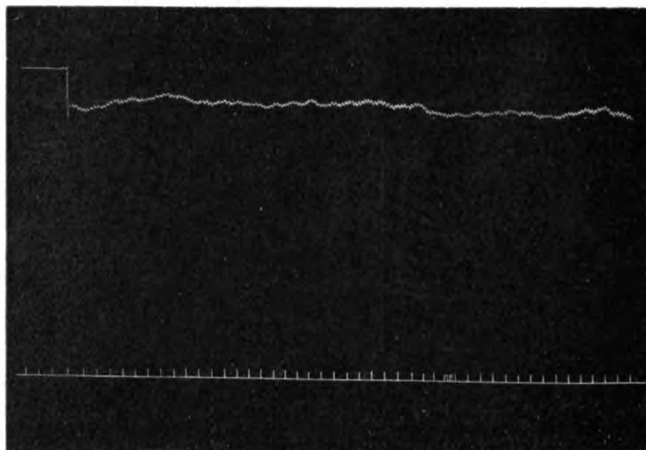
Kurve 8b. Etwa 35 Minuten nach 8a. Blutdruck sehr niedrig; Amplitude hat sehr viel zugenommen. — Nach weiteren 30 Minuten Herzstillstand; Atropin hatte nichts geändert.



Kurve 9a. Kaninchen, 3000 g. 15 mg Chinicin. sulf. in eine Halsvene; sehr bald Erholung. Später Injektion von 1 mg: ganz geringe Drucksenkung; bei ½ mg keine Änderung



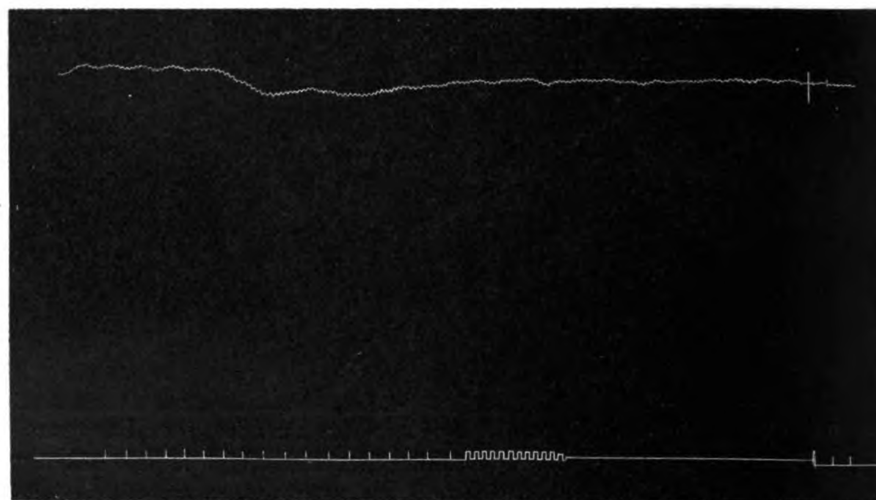
Kurve 9b. Etwa 30 Minuten nach der ersten Injektion an der Marke Injektion von 30 mg; trotz der hohen Dosis ziemlich schnelle Erholung. — 10 Minuten später 45 mg intravenös Exitus.



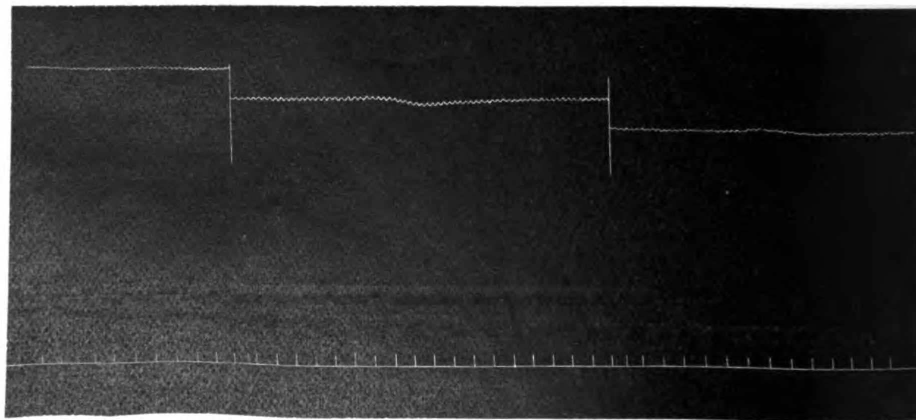
Kurve 10a. Kaninchen, 3200 g. Einlauf von Chinicin. sulf. 0,5 : 1000,0 Ringer; Druck = 25 cm Wasser, Einlaufsgeschwindigkeit = 1 ccm pro Minute. — An der Marke Beginn.



Kurve 10b. 1 Stunde nach Beginn des Einlaufs.

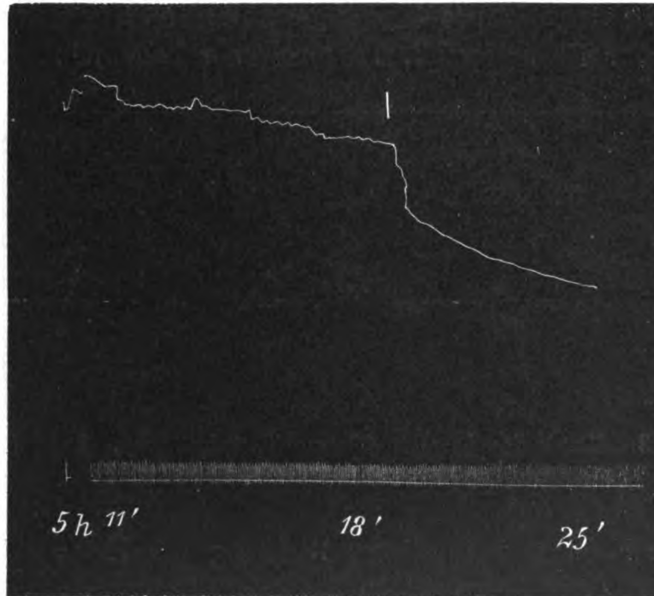


Kurve 11a. Kaninchen, 2200 g. Einlauf von Chinicin. sulf. 0,5 : 1000,0 Ringer; Einlaufsgeschwindigkeit = 2 ccm pro Minute. — An der Marke Beginn.



Kurve 11b. Etwa $1^1/_2$ Stunde nach Beginn des Einlaufs.

Im Gegensatz zum Chinin rief Chinicin, wie schon kurz erwähnt, am isolierten Froschbein Gefäßerweiterung hervor, z. B. in fol-



Kurve 12. Kaninchenuterus in 50 ccm Ringerlösung. Zeit in Sekunden. — Bei der Marke 10 mg Chinicin. hydrochlor.

gendem Versuch, in dem auch zugleich der Antagonismus zwischen den beiden Isomeren in dieser Richtung zu erkennen ist:

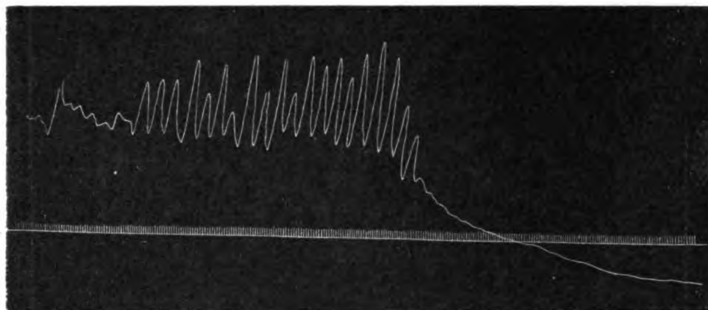
Esculenta; Wasserdruck 30 cm.

5,12 Uhr p. m. 34 Tropfen in 30 Sekunden.
5,13 » p. m. 35 » » 30 »
5,14 » p. m. 28 » » 30 »
5,17 » p. m. 29 » » 30 »
2,5 mg Chinotoxin in die Seitenleitung.
5,19 Uhr p. m. 39 Tropfen in 30 Sekunden.
5,20 » p. m. 43 » » 30 »
5,22 » p. m. 41 » » 30 »
5 mg Chinin.
5,24 Uhr p. m. 22 Tropfen in 30 Sekunden.
5,26 » p. m. 21 » » 30 »

Ebenso war am Kaninchenuterus und -Darm, hier in Übereinstimmung mit Chinin, Erschlaffung der glatten Muskulatur zu sehen (vgl. Kurve 13).

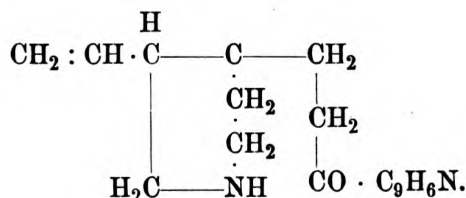
In dem oben angeführten Versuche war die Giftigkeit des Chinotoxins bei intravenöser Injektion recht gering; waren doch 15 mg

pro Kilogramm nötig, um zu töten; in anderen Versuchen reichten schon kleinere Dosen (etwa 10 mg) aus. Diese immerhin noch nicht große Toxizität zeigte sich auch bei subkutaner Injektion; erst bei ungefähr 0,2 g als Sulfat pro Kilogramm waren Vergiftungserscheinungen (kurzdauernder Krampfanfall, Trismus) zu erkennen[1]).



Kurve 13. Kaninchendarm in 50 ccm Tyrodelösung. 2 mg Chinicin; fast sofort vollständige Lähmung.

Ganz anders war in dieser Richtung die Ketoverbindung des Cinchonins, das Cinchonicin



Ich habe sie nach der Vorschrift von Miller und Rhode (Bericht d. chem. Gesellsch. zu Berlin Bd. 28, S. 1064, 1895) dargestellt; schon nach der ersten Reinigung erhielt ich ein gut krystallisierendes Präparat, das mit Phenylhydrazinlösung orangerote und mit Diazobenzolsulfosäure prachtvolle Purpurfärbung gibt; es sintert bei 43° und schmilzt zwischen 48—50°.

Die mit (fast genau neutraler) schwefelsaurer oder salzsaurer Lösung dieses Präparats angestellten Tierversuche bestätigten, was Allgemeinwirkung und Giftigkeit betrifft, die Resultate, die Hildebrandt zur Zeit erhalten hatte. Als Beispiel möchte ich die folgenden zwei Versuche anführen.

1) Auch die Wirkung auf zerzupfte quergestreifte Muskelfasern von Esculenta war erheblich geringer als die des Chinins; von diesem brachte Zusatz eines Tropfens der 0,4%igen Lösung noch typische Kontraktion und Myosingerinnung hervor (vgl. Secher, dies Archiv Bd. 78, S. 445); vom Chinicin. sulf. bedurfte ich der 1%igen Lösung, um nach etwa 3 Minuten eine eben noch mäßige Wirkung zu erzielen. — Cinchonin war in dieser Beziehung noch schlechter wirksam.

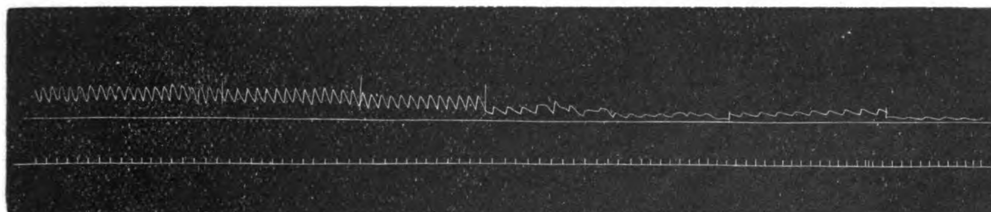
Esculenta, 28 g, erhält 0,01 Cinchonicin. mur. in einen Oberschenkellymphsack, Muskulatur sofort starr. Nach 10 Minuten Stupor, nach 15 Minuten liegt das Tier flach auf dem Bauch, reagiert noch auf Kneifen des Beines; etwas später krampfartige Zuckungen. Nach etwa 20 Minuten Herz nur noch schwache Systole. Nach 45 Minuten fast völlige Lähmung.

Kaninchen, 1700 g. 0,05 Cinchonicin. mur. subkutan. Nach 10 Minuten Krämpfe, Tod. — Die Grenze liegt bei 0,01 pro Kilogramm.

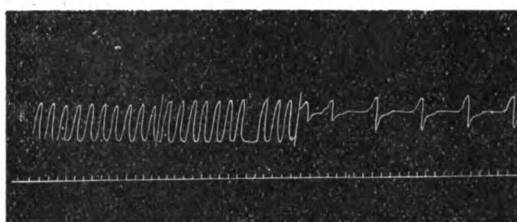
Dagegen habe ich am Kreislauf auch bei diesem Alkaloid stets nur eine Funktionsverminderung am Frosch und Kaninchen hervorrufen können (vgl. Kurve 14, 15a und b, und 16); auch die Froschperipherie reagierte ebenso wie bei Chinicin mit Erweiterung:

Esculenta; 30 cm Druck.

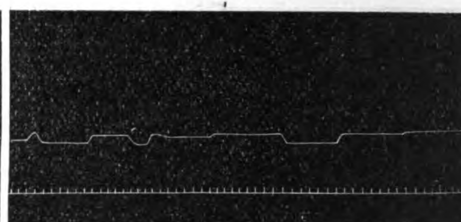
5,55 Uhr p. m. 19 Tropfen in 30 Sekunden.
5,56 » p. m. 18 » » 30 »
5,57 » p. m. 19 » » 30 »
5 mg Cinchonicin.
6,00 Uhr p. m. 16 Tropfen in 30 Sekunden.
6,01 » p. m. 20 » » 30 »
6,02 » p. m. 22 » » 30 »
6,03 » p. m. 27 » » 30 »
6,04 » p. m. 30 » » 30 »
6,05 » p. m. 33 » » 30 »
6,07 » p. m. 39 » » 39 »
2,5 mg Chinin.
6,09 Uhr p. m. 26 Tropfen in 30 Sekunden.
6,10 » p. m. 30 » » 30 »
5 mg Chinin.
6,12 Uhr p. m. 18 Tropfen in 30 Sekunden.
6,13 » p. m. 18 » » 30 »
6,16 » p. m. 20 » » 30 »
6,20 » p. m. 20 » » 30 »



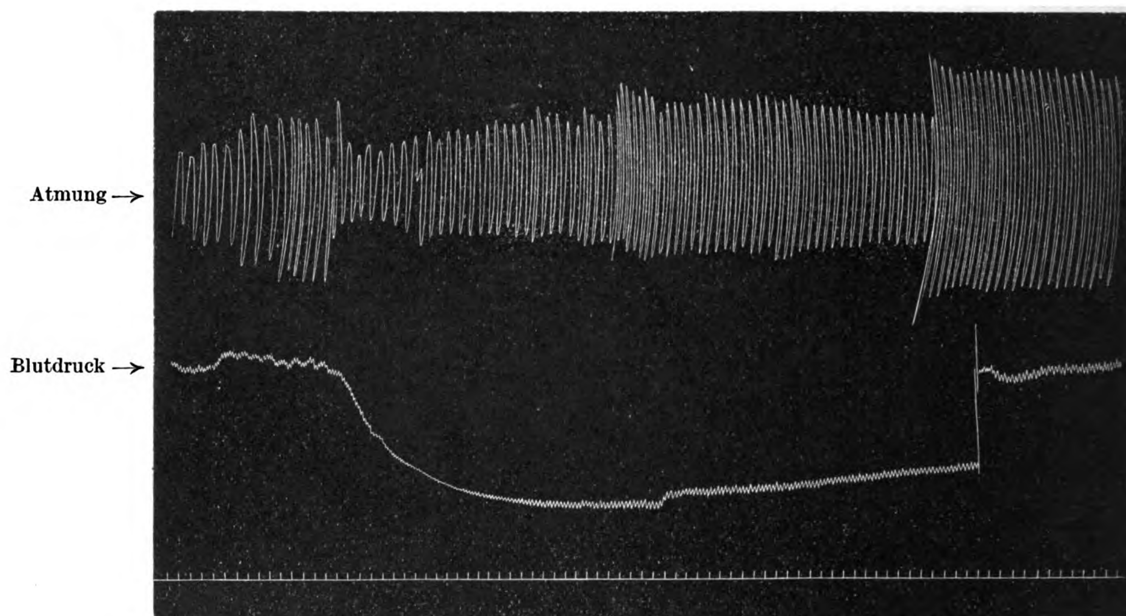
Kurve 14. Esculenta, 38 g. Versuch vom 28. VI. Blutdruck in der linken Aorta; 0,02 mg Cinchonicin in einen Oberschenkellymphsack; nach etwa 10 Minuten Druck = 0.



Kurve 15a. Isoliertes Eskulentenherz; 1:20000 Cinchonicin; fast sofort schwere Schädigung.



Kurve 15b. Etwa 10 Minuten nach 15a. — Auswaschen der Giftlösung ruft einige kräftige Kontraktionen hervor, dann völlige Lähmung.



Kurve 16. Kaninchen, 2200 g. 10 mg Cinchotoxin. mur. intravenös.

Mit dem wenig giftigen Chinicin habe ich auch einige Versuche über antipyretische und lokalanästhesierende Wirkung angestellt. Die erstere war in meinen Versuchen nicht vorhanden, z. B.:

Kaninchen, 2600 g.

9,30	Uhr	a. m.	Tier	41,1°	(Tags vorher operiert).
10,10	»	a. m.	»	41,0°	0,12 Chinicin. sulf. subkutan.
10,45	»	a. m.	»	40,8°.	
11,30	»	a. m.	»	41,0°.	
12,20	»	p. m.	»	41,0°.	

Dagegen war eine gewisse lokalanästherierende Wirkung, ebenso wie bei den Chininsalzen, nicht zu verkennen, z. B. in folgendem Versuche, in welchem die beiden Ischiadici bei einem Kaninchen

freigelegt und mit einem Chromsäure-Tauchelement faradisch gereizt wurden. Der Rollenabstand am Duboisschen Schlitten gibt die Stromstärke an, bei dem eben Schmerzäußerung erfolgte; die Nerven wurden mit den Lösungen bepinselt:

11,15 Uhr	a. m.	r. Isch. RA 310 mm,	l. Isch. RA 310 mm.
		2 %ige Chinicinlösung,	2 %ige Chininlösung.
11,25 »	a. m.	r. Isch. RA 270 mm,	l. Isch. RA 280 mm.
11,35 »	a. m.	» » » 100 »	» » » 100 »

Zusammenfassung.

Chinin schädigt im Tierexperiment, sowohl bei kurzdauernder Injektion als bei Dauereinlauf, bei Warm- und Kaltblütern die Zirkulation. — Während es sonst auch alle glatten Muskelfasern erschlaffen läßt, bringt es die Muskelgefäße des Frosches zur Kontraktion; auch die Muskulatur der Froschiris gerät in Kontraktion.

Die Ketoform des Chinins, das Chinicin, ist wenig giftig; auf den Kreislauf wirkt es wie Chinin, ebenso auf die glatten Muskeln.

Die Ketoform des Cinchonins, das Cinchonicin, ist dagegen sehr giftig; die Art seiner Wirkung ist die gleiche wie die des Chinicins.

IV.

Das Schicksal des Chinins im menschlichen und tierischen Organismus ist bereits Gegenstand einer ziemlich umfangreichen Literatur; ich verweise hierfür besonders auf die sehr sorgfältige Arbeit von Giemsa-Schaudinn[1]), die hauptsächlich auf Untersuchungen am Menschen basiert, und auf die von J. Katz[2]). Danach ist als feststehend anzunehmen, daß der weitaus größte Teil des eingeführten Chinins nicht als solches im Harn wiedererscheint. Am meisten noch wird vom Menschen und bei der Darreichung per os ausgeschieden, etwa 20 %; nach subkutaner und intramuskulärer Injektion beim Hunde fand Katz sogar nur weniger als 5 % auf diesem Wege wieder.

Über das Schicksal des nicht wiederzufindenden Anteils[3]) ist nichts Sicheres bekannt; von Giemsa-Schaudinn sind auch die verschiedenen, von früheren Autoren beschriebenen Umwandlungsprodukte,

1) G. Giemsa und H. Schaudinn, Pharmakolog. u. chemisch-physiolog. Studien über Chinin. Beiheft 3 zum Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene Bd. 11, 1907.

2) J. Katz, Über die Ausscheidung des Chinins beim Hunde und über eine neue Methode der quantitativen Chininbestimmuug. Biochem. Zeitschrift Nr. 36, S. 144, 1911.

3) In den Fäzes erscheinen nur Spuren, und von einer nennenswerten Retinierung in den Organen kann nach den Befunden von Giemsa-Schaudinn nicht die Rede sein.

die dem Chinin chemisch noch sehr nahe stehen, wie Dihydroxylchinin, Chitenin, nicht aufgefunden worden. Doch selbst wenn es gelänge, derartige Produkte in Spuren festzustellen, so würden sie doch keinen Aufschluß über den »normalen« Abbau des Chinins geben können; es ist klar, daß die bei diesem entstehenden Produkte in ihrer chemischen Struktur viel weiter von dem Ausgangsalkaloid entfernt sein müssen, als die genannten Körper.

Von dieser Überlegung ausgehend, habe ich in einer Anzahl von Versuchen an Kaninchen und Hunden mit Chinin und Chinchonin besonders darauf geachtet, ob sich nicht auf irgendeine Weise, sei es extra corpus mit überlebenden Organen, sei es im Harn der Tiere, irgendwelche auch andersartige basische Spaltprodrukte finden ließen. Aber alle diese Bemühungen, die mit verschiedenen Ausschüttelungs- und Fällungsmethoden unternommen wurden, haben kein sicheres Ergebnis gehabt. Wohl gelang es mir mehrmals, neben geringen Mengen von Chinin einen äther- und säurelöslichen Körper zu isolieren, doch waren die Mengen stets zu klein und der Befund auch zu inkonstant, um darin etwas Wesentliches zu sehen. Man wird nach all dem kaum fehl gehen, wenn man dem tierischen Organismus die Fähigkeit zuspricht, selbst komplizierte Ringe wie Chinolin und Chinuclidin derart zu zerstören, daß die Bruchstücke unter den normalen Stoffwechselprodukten verschwinden — wie wir dies ja auch vom Benzol annehmen müssen, das z. T., wahrscheinlich über die Muconsäure (M. Jaffé), restlos verbrannt wird[1]).

Und auch die Reihenfolge, wie unser Alkaloid zerlegt wird, scheint ganz eigenartig zu sein. Man sollte von einer Substanz wie Chinin beinahe als selbstverständlich voraussetzen dürfen, daß sie beim Abbau vorerst in die beiden Ringe gespalten wird. Dem ist aber allem Anscheine nach nicht so. Fühner[2]) hat als ein Stoffwechselprodukt des Chinolins das 5,6 Chinolinchinon isoliert; ich habe mich nun überzeugt, daß man noch nach Injektion von 0,06 Chinolin. hydrochl. bei Kaninchen den Körper sehr leicht aus dem Harne nach den Fühnerschen Angaben erhalten kann; die

1) Die Mengen des Benzols, die unverändert (vgl. Joachimoglu, Biochem. Zeitschr. Nr. 70, S. 93) in den Organen wiedergefunden, exhaliert (vgl. Lehmann, Arch. f. Hygien. Bd. 72, S. 307) und oxydiert werden (vgl. bei Schmiedeberg, Archiv f. experiment. Path. u. Pharmakol. Bd. 14, S. 312), machen nur einen kleinen Teil der eingeführten Gesamtmenge aus. — Auch z. B. von einem so komplizierten Körper wie dem Pyramidon können wir nur äber einen kleinen Teil Rechenschaft geben; der als Rubazonsäure, gepaarte Glukuronsäure usw. wiedergefundene Anteil macht nur wenige Prozent der eingebrachten Menge aus.

2) Dies Archiv Bd. 55, S. 27.

Grenze liegt ungefähr bei 0,03 subkutan. Wenn nun beim Chininabbau im Organismus Chinolin entstände, dann müßte doch nach Injektion von Dezigrammen des Alkaloids das Chinon in nachweisbarer Menge im Harn auftreten. Aber nie habe ich auch bei relativ großen Dosen auch nur eine Spur des Farbstoffs gefunden[1]. — Der Abbau des Chinins im Organismus geht also nicht über den Weg der Chinolinbildung.

Eine Anzahl unserer wichtigsten Alkaloide sind, wie in den letzten Jahren festgestellt worden ist, Derivate des Isochinolins. Für einige von diesen liegen bereits Beweise vor, daß sie ebenfalls im Organismus sehr weit zerstört werden; so hat K. Zahn[2] gezeigt, daß selbst nach großen Dosen von Papaverin weder dieser Körper selbst, noch irgendwelche »einfache« Spaltprodukte (wie Veratrumsäure) im Stoffwechsel aufzufinden sind. Das Alkaloid wird also vom Organismus rasch und vollständig zerstört. Es erschien mir nun reizvoll zu versuchen, ob sich bei dieser Körperklasse etwas über den Weg, den der Abbau nimmt, in Erfahrung bringen lasse. — In der über Isochinolin überhaupt sehr spärlichen pharmakologischen Literatur habe ich nichts über seine Stoffwechselprodukte gefunden. Über seine Wirkungen auf den Tierorganismus berichtet Ralph Stockmann[3]. Er findet keinen wesentlichen Unterschied zwischen Chinolin und Isochinolin; bei Fröschen verursachen $2^1/_2$ mg des Tartrats »Depression« im Rückenmark, größere Dosen lähmen auch das Gehirn. Bei Kaninchen treten nach 0,3 g Tartrat beider Alkaloide Verminderung der Respiration und Temperatursenkung auf; $1-1^1/_2$ g machen Kollaps, Depression des Zentralnervensystems und Temperatursturz; Respiration und Herz leiden stark. — Im wesentlichen stimmte das, was ich in meinen Versuchen gesehen habe, hiermit überein[4], nur wirkten meine Präparate viel stärker, z. B.:

---

1) Das gleiche Verhalten sah ich auch nach Injektion von Chinotoxin und Cinchonin. — Einem Hunde habe ich ferner innerhalb von 2 Tagen 0,7 g Optochin (Äthylhydrocuprecin) subkutan gegeben, einem anderen (kleinen) 0,5 g innerhalb von 24 Stunden. Aus den gesammelten Harnen waren nur geringe Mengen eines weißen, basischen Niederschlags durch Äther zu extrahieren, der die Thalleiochinreaktion gab. — Zugesetztes Optochin ist aus Hundeharn mit Äther leicht wiederzugewinnen.

2) K. Zahn, Über das Schicksal des Papaverins im tierischen Organismus. Biochem. Zeitschr. Nr. 68, S. 444.

3) Ralph Stockmann, The physiolog. action of Quinoline, Isoquinoline and same of their derivations. Journ. of Physiol. Bd. 15, S. 245.

4) Ich habe zwei reine Präparate verwendet; das eine von J. F. Kahlbaum, das andere von der Gesellsch. f. Teerverwertung in Duisburg; das letztere hatte den Erstarrungspunkt 20°.

Kaninchen, 1800 g, erhält 5,30 p. m. 5 ccm der 3%igen schwefelsauren Lösung subkutan. — Nach kurzer Zeit Schwäche, läßt den Kopf sinken. 42 Minuten liegt es flach mit gespreizten Extremitäten, reagiert kaum auf Kneifen. Atmung stets dyspnoisch. Später nimmt der Stupor zu; 6,00 Uhr p. m. liegt es mit fast geschlossenen Augen auf der Seite; Atmung flacher. — Dann Erholung; 7,00 Uhr p. m. fast normal. — 0,3 g subkutan waren für ein Tier von 1900 g schon letal.

Alle diese mit Isochinolin behandelten Tiere hatten nun in dem innerhalb der nächsten 24 Stunden sezernierten Harn einen charakteristischen Farbstoff; ich kochte den Harn genau nach der Fühnerschen Vorschrift mit konzentrierter Salzsäure, schüttelte ihn bei neutraler Reaktion mit Äther, den Äther dann mit verdünnter Salzsäure. Diese färbte sich gelb (nicht sehr intensiv) und auf Zusatz von Ammoniak grün. — Soweit also ganz dem Chinolinchinon entsprechend; trotzdem glaube ich nicht, daß es sich um denselben Farbstoff handelt, dessen Bildung aus dem Isokörper ja auch kaum denkbar ist. Außerdem zeigte er auch insofern eine Differenz gegenüber dem Chinolinchinon, als dieses auf den Ammoniakzusatz sehr rasch einen Farbenumschlag von Grün zu Blauviolett (vgl. Fühner) aufwies[1]) während bei meinen Tieren die grüne Farbe beständig war. (Absorptionsstreifen waren bei keinem der beiden Farbstoffe vorhanden.)

Die Grenze, bis zu der Isochinolin noch dieses Stoffwechselprodukt lieferte, war die gleiche wie beim Chinolin; 0,03 Isochinol. sulf. einem Kaninchen von 3100 g subkutan gegeben, ließ in dem nach Fühner behandelten Harnextrakt eine eben deutliche Grünfärbung auf Ammoniakzusatz erkennen[2]).

Auf Grund dieser Feststellung habe ich mehrere Versuche mit Papaverin. hydrochlor. (bis zu 0,5 g), Narcotin. hydrochlor. (Merck) (bis zu 0,6) und schließlich auch mit Morphin. hydrochlor., das ja mindestens Beziehung zum Isochinolin hat, angestellt; das Resultat war ebenso negativ wie beim Chinin.

---

1) Oft färbte sich die saure Lösung sofort blau.

2) Der Extraktionsäther ändert bei diesen geringen Mengen seine Farbe auf HCl-Zusatz nicht (weder bei Chinolin noch bei Isochinolin).

XX.

Aus dem Laboratorium der II. med. Klinik der Universität München.

Röntgenuntersuchungen bei chronischer Bleivergiftung der Katze.

Von

Felix Wassermann, appr. Arzt.

(Mit 32 Figuren im Text und einer Tafel.)

Die am längsten bekannte Form der Bleivergiftung ist die Bleikolik. Wenn Hippokrates nur andeutungsweise von ihr spricht, so beschreibt Avicenna bereits ausführlich ihre Symptome. In der späteren Zeit beschäftigte sich Stockhausen (1656) und dann Tanquerel des Planches (1830) (30) in eingehenderer Weise mit dieser Krankheit. Der letztere namentlich hat durch seine außerordentlich gewissenhaften und ausführlichen Arbeiten, die er in seinem Buche »Die gesamten Bleikrankheiten« festlegte, einen auch heute noch sehr beachtenswerten Grundstock zur Erforschung der Bleikrankheiten gelegt. In der neueren Zeit versuchte man dann auf dem Wege des Tierexperimentes die Wirkungsweise des Bleis auf den tierischen Organismus näher kennen zu lernen. Aber auch diese experimentellen Arbeiten haben noch kein klares Bild über das Zustandekommen der Bleikolik, wie auch der anderen Symptome schaffen können.

Die vorliegende Studie stellt einen Versuch dar, die Einwirkung des Bleis auf den Intestinaltraktus mittels der Röntgenstrahlen an Katzen zu verfolgen.

Die Hauptaufgabe bestand zunächst darin, die Wirkung des Bleis auf den Intestinaltraktus zu konzentrieren und zu beschränken. Die Hoffnung, dies durch Beigabe des Bleis zur Nahrung zu erreichen,

wurde bald zerstört, da die Katzen die mit Blei vermischte Nahrung schon nach kürzester Zeit verweigerten. Auch die von W. Straub (28) zuerst angewandte Methode der chronischen Bleivergiftung mit Hilfe eines subkutanen Bleidepots führte nicht zum Ziel, da bei allen diesen Versuchen die zerebralen Erscheinungen der Bleivergiftung das Krankheitsbild beherrschten und die Katzen zu früh verendeten.

Wir ahmten daher den Vorgang nach, der bei der chronischen Bleivergiftung des Menschen die Hauptrolle spielt. — Die Arbeiter, welche mit bleihaltigem Material zu tun haben, können das Gift entweder durch Inhalation bleihaltigen Staubes oder durch Aufnahme von Nahrung, die mit Blei beschmutzt ist, ihrem Körper einverleiben. — Wir brachten also die Tiere in Käfige, in denen Bleiweiß der Sägemehlstreu beigefügt worden war. Auf diese Weise wurde die Einverleibung des Bleis in den Tierkörper einerseits durch Inhalation der aufgewirbelten Streu erreicht, andererseits nahmen die Katzen beim Ablecken des Fells die diesem anhaftende Bleistreu direkt per os auf. Die Menge des aufgenommenen Bleis konnte natürlich hierbei nicht kontrolliert werden. Sie spielt aber, wie Straub (29) und Erlenmeyer (9) gezeigt haben, keine wesentliche Rolle, da die minimalsten Dosen bei entsprechender Dauer der Einwirkung zur chronischen Vergiftung führen.

Als Präparat wurde Bleiweiß (Cerussa) gewählt, das ja auch bei den klinisch vorkommenden Vergiftungen eine große Rolle spielt und andererseits, wie Blum (2) zeigte, eine ziemlich starke toxische Wirkung unter den Bleipräparaten einnimmt.

Die Durchleuchtungen der Katzen fanden in regelmäßigen, meist achttägigen Intervallen statt. (Näheres siehe Versuchsprotokolle.)

Die Tiere wurden bei der Durchleuchtung auf ein Gestell geschnallt, ähnlich dem, das Cannon (5) angegeben hat.

Dieses Gestell besteht aus einem 2 cm dicken und 7 cm hohen Holzrahmen von 14 cm Breite und 80 cm Länge. Der Rahmen ist mit einem festen, für Röntgenstrahlen durchgängigen Stoff bespannt.

Das Tier wird auf dem Rahmen durch einen an einem Ende angebrachten Kopfhalter und durch Festbinden der Extremitäten an Klammern, die zu beiden Längsseiten des Rahmens befestigt sind, in Rückenlage fixiert.

Die Durchleuchtungen fanden bei horizontal liegendem Rahmen von unten her, also bei dorsoventralem Strahlengang statt. Der Röntgenschirm bzw. die photographische Platte wurde durch vier eiserne Stäbe, die verschieblich in seitlich angebrachten Steckdüsen saßen, in beliebiger Entfernung über dem Abdomen des Tieres gehalten.

Versuchsprotokolle.

Tier I. Anfangsgewicht 1620 g.

18. XI. 1913. Das Tier erhält 125 g Milch und 30 ccm Rizinusöl.

19. XI. 1913. Es wird eine Nahrung, von 5 Teelöffeln fein zerteilten, gekochten Fleisches und 1 Teelöffel $BaSO_4$ mit Milch zu Brei verrührt, gegeben.

Durchleuchtung 20 Minuten p. c. Der Magen ist bis zum Pylorus gefüllt. Peristaltische Wellen und Kontraktionsringe sehr deutlich.

Durchleuchtung 1 Stunde p. c. In den oberen Partien des Dünndarms Füllung. Bewegungen gut zu sehen. Magen noch prall gefüllt.

Durchleuchtung 3 Stunden p. c. Überall Dünndarmfüllung, Magenschatten nicht wesentlich verändert.

Durchleuchtung 4 Stunden p. c. Dünndarmfüllung intensiver. Magenschatten noch in toto erhalten, hat vielleicht etwas an Volumen eingebüßt.

Durchleuchtung $5\,^1/_2$ Stunden p. c. Anfangsteil des proximalen Kolons zum Teil gefüllt, Magen- und Dünndarmschatten noch sehr deutlich.

Durchleuchtung $7\,^1/_2$ Stunden p. c. Der Magen ist leer. Im Dünndarm an zwei Stellen noch Schatten. Distales Kolon bis in die Ampulle gefüllt, im proximalen Kolon wenig Füllung.

Durchleuchtung 10 Stunden p. c. Im distalen Kolon noch Füllung, aber weniger als vorher; es scheint Defäkation stattgefunden zu haben.

Durchleuchtung 24 Stunden p. c. Dickdarm leer. Das Tier erhält daraufhin nochmals Rizinusöl.

21. XI. 1913. Durchleuchtungen in Abständen von je 2 Stunden. Resultate ähnlich wie bei der ersten Durchleuchtungsserie.

In Abständen von 5—6 Tagen wurden diese Probedurchleuchtungen wiederholt. Dabei ergaben sich im wesentlichen übereinstimmende Resultate, so daß die Durchleuchtungsserie vom 19. XI. 1913 als normal angesehen werden dürfte.

29. XII. 1913. Das Tier erhält zur Morgenmahlzeit beigemengt 0,2 g Cerussa. Es wird nur die Hälfte der Nahrung gefressen.

30. XII. 1913. Von der abermals mit Cerussa gemischten Nahrung wird fast nichts mehr angenommen.

3. I. 1914. Da das Tier die Nahrungsaufnahme weiterhin verweigert, wird mit der Cerussabeimengung ausgesetzt und bleifreies Fleisch als Futter gegeben, um dem Tiere Erholungsmöglichkeit zu verschaffen.

5. I. 1914. Die Durchleuchtungen müssen ausgesetzt werden, da die $BaSO_4$-Beimengung von der Katze verweigert wird.

8. I. 1914. Der Versuch, mit der Cerussamenge so weit herabzugehen, daß die Nahrung nicht verweigert würde, scheiterte auch bei der Minimalgabe von 0,05 g pro dosi.

9. I. 1914. Das Tier wird in einen mit Sägemehl belegten Käfig gebracht. Dem Sägemehl wird in feiner Zerstäubung Cerussa beigefügt.

17. I. 1914. Das Tier zeigt merkwürdig unruhiges Verhalten und leichte Parese der hinteren Extremitäten. Um ein zu rasches Fortschreiten der Vergiftung zu verhindern, wird das Tier aus dem Käfig genommen.

19. I. 1914. Die Erkrankung hat trotzdem weiter um sich gegriffen. Das Tier liegt apathisch im Käfig und ist auch durch stärkere Reize nicht

mehr auf die Beine zu bringen. Die Lähmungen scheinen alle Extremitäten zu betreffen.

20. I. 1914. Das Tier ist in der Nacht verendet.

Sektionsbefund: Gewicht 1350 g. Der Dünndarm ist stellenweise stark kontrahiert und luftleer. Die präcökalen Schlingen sind stark gefüllt. Das proximale Kolon ist bis zum Schnürring mit mittelweichen Massen prall gefüllt. Das distale Kolon ist stark mit Luft gebläht, vollständig leer. Der Kontraktionsring am Ende des proximalen Kolons stellt eine vollständige Trennung beider Abschnitte dar. Es gelingt nicht, den oberhalb des Kontraktionsringes befindlichen Inhalt manuell durchzupressen.

Beobachtungszeit: 64 Tage.

Versuchsdauer: 23 Tage.

Resultat: Eine ziemlich früh aufgetretene Encephalitis führte zum Tode des Tieres und verhinderte dadurch die Beobachtung.

Tier II. Anfangsgewicht 1590 g.

. 18. XI. 1913. Das Tier erhält 125 g Milch und 30 ccm Rizinusöl.

Durchleuchtungen fanden statt am 19., 20. und 21. XI., 6., 10., 13., 15., 17., 20. und 22. XII., jeweils mit normaler Kontrastmahlzeit (5 Teelöffel gekochtes Fleisch, 1 Teelöffel $BaSO_4$, das Ganze mit Milch zu Brei verrührt.

Die Resultate dieser Durchleuchtungen des gesunden Tieres sind mit geringfügigen Abweichungen übereinstimmend, so daß das Protokoll der Durchleuchtungsserie vom 15. XII. 1913 als Norm gelten darf.

15. XII. 1913. Durchleuchtung $^1/_2$ Stunde p. c. Der Magen ist bis in die Gegend des Pylorus prall gefüllt. Peristaltische Bewegungen sind deutlich, an der großen Kurvatur sind stärkere Kontraktionen zu sehen.

Durchleuchtung $^3/_4$ Stunden p. c. Die Kontraktionsringe des Antrum sind kräftig, die Pyloruspartie grenzt sich deutlich ab.

Durchleuchtung 1 Stunde p. c. Die Pyloruspartie ist kräftig gefüllt, deutlich in vier ziemlich gleich große, rundliche Segmente geteilt.

Durchleuchtung $1^1/_2$ Stunden p. c. An der rechten Seite des Abdomens zieht eine gefüllte Dünndarmschlinge nach abwärts. Magen- und Pylorusfüllung unverändert.

Durchleuchtung 3 Stunden p. c. Fundus und Pars pylorica prall gefüllt. Im gesamten Dünndarm Schatten, die teils zusammenhängend, teils in kleinere Partien zerlegt sind. Die zusammenhängenden Streifen zeigen deutliche Segmentationsbewegungen.

Durchleuchtung 4 Stunden p. c. Magenfüllung noch ebenso deutlich wie bei der letzten Durchleuchtung. Das Gesamtvolumen hat etwas eingebüßt. Das Dünndarmbild ist nicht wesentlich verändert. Im Dickdarm noch keine Füllung.

Durchleuchtung 5 Stunden p. c. Kein neuer Befund.

Durchleuchtung 6 Stunden p. c. Magen noch gefüllt. Große wie kleine Kurvatur deutlich gefurcht. Die Segmentierung der Pars pylorica noch vorhanden. Dünndarm überall gefüllt, in der oben schon beschriebenen

Weise; die unteren Partien deutlicher. Proximales Kolon und Anfangsteil des distalen Kolons prall gefüllt, keine deutlichen Kontraktionsringe.

Durchleuchtung 7 $^1/_2$ Stunden p. c. Magen in der Pars pylorica noch gefüllt. Die Dünndarmfüllung ist bis auf wenige Reste verschwunden.

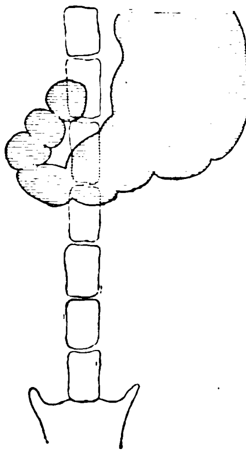


Fig. 1. Schirmpause. Tier II. 15. XII. 1913. $^1/_2$ Stunde p. c.

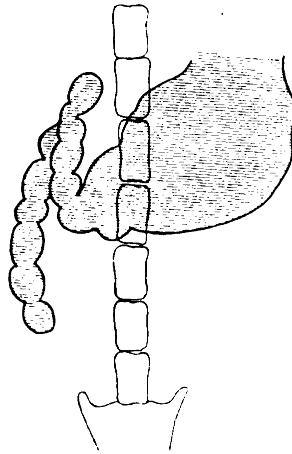


Fig. 2. Schirmpause. Tier II. 15. XII. 1913. 1$^1/_2$ Stunden p. c.

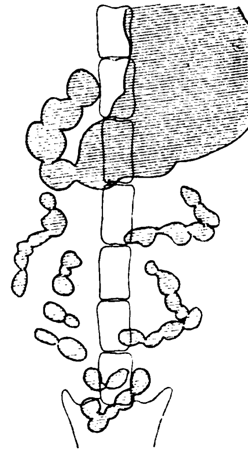


Fig. 3. Schirmpause. Tier II. 15. XII. 1913. 4 Stunden p. c.

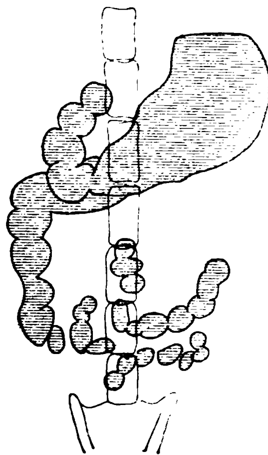


Fig. 4. Schirmpause. Tier II. 15. XII. 1913. 6 Stunden p. c.

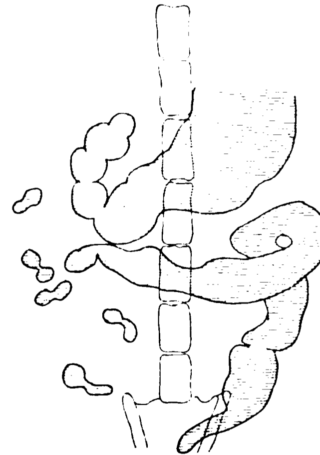


Fig. 5. Schirmpause. Tier II. 15. XII. 1913. 7$^1/_2$ Stunden p. c.

Proximales Kolon leer, distales Kolon prall gefüllt, deutlich segmentiert. Rektum stark gefüllt.

Durchleuchtung 10 Stunden p. c. Magenschatten noch sichtbar. Dünndarm leer. Der Dickdarminhalt hat sich in den Endteil des distalen Kolons geschoben.

Durchleuchtung 24 Stunden p. c. Der Dickdarm ist leer.

Beginn der Vergiftung.

29. XII. 1913. Das Tier erhält von heute ab 0,2 g Cerussa zur Morgenmahlzeit beigemengt.

30. XII. 1913. Nahrungsaufnahme vermindert.

1. I. 1914. Die Nahrung wird fast gänzlich verweigert.

4. I. 1914. Da die Nahrungsaufnahme zu schlecht geworden ist, wird die Beimengung von Cerussa weggelassen.

6. I. 1914. Es muß auch das Kontrastmittel $BaSO_4$ weggelassen werden.

8. I. 1914. Der Versuch, dem Tier die kleine Menge von 0,05 g Cerussa zur Nahrung beizufügen, scheitert.

9. I. 1914. Das Tier kommt in den Käfig, dessen Sägemehlstreu mit Cerussa leicht durchmengt ist.

17. I. 1914. Die Haare des Tieres gehen leicht aus.

19. I. 1914. Das Tier erhält per Sonde 100 ccm einer dickbreiigen, aus $BaSO_4$, Kartoffeln und Wasser bestehenden Nahrung.

Durchleuchtung $^1/_2$ Stunde p. c. Magen prall gefüllt.

Durchleuchtung $1^3/_4$ Stunden p. c. Der Magen ist nicht mehr deutlich gefüllt. Der Dünndarm ist in großen, teils zusammenhängenden Partien, perlschnurartig sichtbar.

Durchleuchtung 5 Stunden p. c. Noch keine Dickdarmfüllung.

Durchleuchtung 6 Stunden p. c. Der Dickdarm ist in allen Abschnitten prall gefüllt. Dünndarm leer.

Durchleuchtung 8 Stunden p. c. Im distalen Kolon eine große abgerissene Stelle; es scheint Defäkation stattgefunden zu haben.

Durchleuchtung 24 Stunden p. c. Dickdarm leer.

23. I. 1914. Die Nahrungsaufnahme ist schlechter geworden.

24. I. 1914. Die Durchleuchtungen geben keine wesentlichen Abweichungen vom letzten Befund.

27. I. 1914. Das Tier fährt im Käfig plötzlich auf und überschlägt sich. Es läuft bei gekrümmtem Rücken mit merkwürdig federndem Gang, der dadurch zustande kommt, daß die hinteren Extremitäten versteift gehalten und dann vom Boden abgestoßen werden. Dadurch fliegt die hintere Körperhälfte bei jedem Sprung hoch. Der Stuhlgang ist von normaler Beschaffenheit, hellgelb und mittelfest. Die Durchleuchtung ergibt nach $^1/_2$ Stunde Magenfüllung, $1^3/_4$ Stunden p. c. vollständige Dünndarmfüllung, 5 Stunden p. c. Dickdarmfüllung. Nach 24 Stunden war der Darm leer.

28. I. 1914. Das Tier scheint wieder wohl, es läuft frisch und ohne die gestrigen Eigentümlichkeiten.

30. I. 1914. Die Symptome vom 27. I. 1914 wiederholen sich. Das Tier scheint heftige Schmerzen zu haben, da es sehr schreit, sich krümmt und windet (Kolik?).

Durchleuchtung $^1/_2$ Stunde p. c. Magen gefüllt.

Durchleuchtung 2 Stunden p. c. Überall perlschnurartige Dünndarmfüllung.

Durchleuchtung 5 Stunden 10 Minuten p. c. Während einer heftigen Schmerzattacke stellt sich die Dünndarmfüllung als langer, fadenförmiger

Schatten dar, und zwar ohne Unterbrechung. Die Dickdarmfüllung reicht bis in den untersten Teil des distalen Kolons.

Durchleuchtung $5\,^1/_2$ Stunden p. c. Abermals während eines Schmerzanfalles fadendünne, stark gewundene Dünndarmschatten. Dickdarmbefund unverändert.

Durchleuchtung 24 Stunden p. c. Abdomen leer.

2. II. 1914. Das Tier macht einen sehr ermatteten Eindruck.

4. II. 1914. Durchleuchtung ohne neuen Befund.

5. II. 1914. Das Tier frißt nicht, es hat anscheinend wieder Schmerzen und läuft mit angezogenen Hinterbeinen.

6. II. 1914. Tier wieder wohl.

9. II. 1914. Durchleuchtung $^1/_2$ Stunde p. c. Der Dünndarm ist in den oberen Partien bereits gefüllt und weist wenig Segmentierung auf.

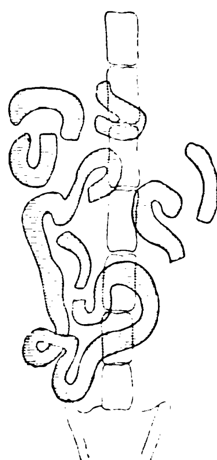


Fig. 6. Schirmpause. Tier II. 9. II. 1914. 1 Stunde p. c.

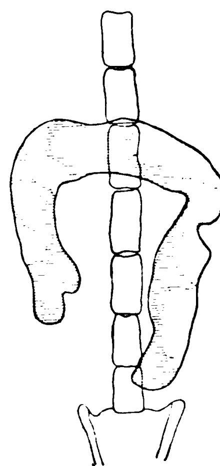


Fig. 7. Schirmpause. Tier II. 9. II. 1914. 4 Stunden p. c. Die Aussparung der Schraffierung bedeutet Gas.

Durchleuchtung 1 Stunde p. c. Der Magen ist leer. Der gesamte Dünndarm verläuft fast ohne Segmentierung wie ein breites zusammenhängendes Band, dabei sind die peristaltischen Bewegungen deutlich, ja sogar lebhaft.

Durchleuchtung 3 Stunden p. c. Proximales Kolon und Anfangsteil des distalen Kolons gefüllt. In den unteren Abschnitten des Dünndarms nur noch geringe Schatten.

Durchleuchtung 4 Stunden p. c. Dickdarm bis in den Endabschnitt gefüllt. Dünndarm leer.

Durchleuchtung 24 Stunden p. c. Im gesamten distalen Kolon Füllung.

Durchleuchtung 26 Stunden p. c. Noch geringe Füllung im Rektum. Die Nahrungsaufnahme ist schlecht.

12. II. 1914. Die Nahrungsaufnahme ist auch weiterhin unbefriedigend.

13. II. 1914. Durchleuchtung 2 Stunden p. c. Der Dünndarm ist überall gefüllt, die oberen Partien nicht so prall wie die unteren. Diese

sind total atonisch, ohne Segmentierung. In den oberen Partien sind stellenweise noch Schnürringe, wenngleich die perlschnurartige Beschaffenheit auch hier fast nicht mehr zu erkennen ist.

Durchleuchtung 4 Stunden p. c. Der Dünndarm ist leer. Die Anfangspartie des distalen Kolons ist prall gefüllt und weist deutliche Kontraktionsringe auf.

Durchleuchtung 6 Stunden p. c. Das distale Kolon zeigt Stellen ampullenartiger Erweiterung neben Stellen stärkster Kontraktion, wodurch ein ziemlich groteskes Bild entsteht. Die Füllung ist nicht vorwärts geschritten.

Durchleuchtung 8 Stunden p. c. Keine Änderung.

Durchleuchtung 24 Stunden p. c. Im distalen Kolon noch starke Füllung und deutliche Kontraktionsringe.

Durchleuchtung 26 Stunden p. c. Im distalen Kolon, speziell im Endabschnitt, sitzen, an vier Stellen voneinander getrennt, kirschgroße Schatten.

Durchleuchtung 28 Stunden p. c. Abdomen leer.

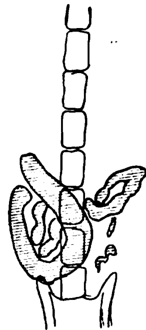


Fig. 8. Pause nach dem Diapositiv der Originalplatte verkleinert auf 9×12. Tier II. 13. II. 1914. 2 Stunden p. c.

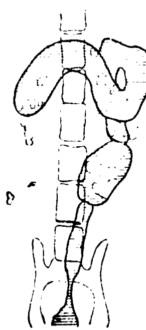


Fig. 9. Pause nach dem Diapositiv der Originalplatte verkleinert auf 9×12. Tier II. 13. II. 1914. 6 Stunden p. c.

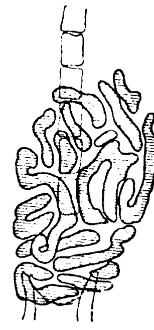


Fig. 10. Pause nach verkleinertem Diapositiv 9×12. Tier II. 18. II. 1914. $1^1/_2$ Stunden p. c.

18. II. 1914. Durchleuchtung 15 Stunden p. c. Magen und Pylorus prall gefüllt. Der Dünndarm ist im oberen Abschnitt deutlich sichtbar. Es sind Segmentierungen vorhanden. Die schmalen und breiten Partien des ziemlich kontinuierlich zusammenhängenden Bandes sind aber nicht wesentlich im Dickengrad verschieden.

Durchleuchtung $1^1/_2$ Stunden p. c. Der gesamte Dickdarm stellt sich als abnorm breites, zusammenhängendes, fast nirgends segmentiertes Band dar. Die peristaltischen Bewegungen sind deutlich.

Durchleuchtung 2 Stunden p. c. Die Dünndarmfüllung ist nur noch im Ileum deutlich. Das proximale Kolon und der Anfangsteil des distalen Kolons sind bereits stark gefüllt.

Durchleuchtung 3 Stunden p. c. Im Dünndarm nur noch vereinzelte Schatten. Proximales wie distales Kolon prall gefüllt, deutlich segmentiert.

Durchleuchtung $6^1/_2$ Stunden p. c. Der Dünndarm ist leer. Im distalen Kolon wechseln ampullenartige Erweiterungen mit starken Stenosen.

Durchleuchtung 25 Stunden p. c. Der untere Abschnitt des distalen Kolons enthält, voneinander getrennte, stark segmentierte, walnußgroße Schatten.

Durchleuchtung 27 Stunden p. c. Keine Änderung.

Durchleuchtung 29 Stunden p. c. Abdomen leer.

20. II. 1914. Die Ernährung ist andauernd mangelhaft.

27. II. 1914. Durchleuchtung 2 Stunden p. c. Es ist bereits totale Dickdarmfüllung vorhanden. Im Dünndarm nur ganz vereinzelte Schatten, die teilweise Segmentierungen aufweisen.

Durchleuchtung $5\,^3/_4$ Stunden p. c. Der Dünndarm ist leer. Im proximalen Kolon ist ein 4 cm langer, schmaler Schatten sichtbar. Dann folgt eine Unterbrechung, über den Anfangsteil des distalen Kolons hinüberreichend, bis zum absteigenden Schenkel des distalen Kolons, wo pralle Füllung, lediglich an einer Stelle auf die Länge von 1 cm unterbrochen, deutlich segmentiert, vorhanden ist.

Durchleuchtung 28 Stunden p. c. Die Füllung des distalen Kolons ist unverändert.

Durchleuchtung 30 Stunden p. c. Kein neuer Befund.

Durchleuchtung 32 Stunden p. c. Abdomen leer.

2. III. 1914. Das Tier ist nachts ohne vorherige Anzeichen in sehr reduziertem Körperzustand verendet.

Gewichte:

18. XII. 1913	1590 g.
30. XII. 1913	2130 »
16 I. 1914	2730 »
27. I. 1914	1540 »
4. II. 1914	1340 »
12. II. 1914	1180 »
27. II. 1914	1170 »

Sektionsbefund: Gewicht 1150 g.

Das Tier ist total abgemagert, alles Fett, speziell das des Netzes und des Mesenteriums, ist geschwunden. Der Magen ist leer, der Dünndarm liegt als gleichmäßig breites Band ohne Kontraktionen vor. Der Dickdarm erscheint im Gegensatz zu dem hellrot gefärbten Dünndarm livid, er ist leer. Die Eröffnung des Darmes ergibt stellenweise starke Injektion der katarrhalisch aussehenden Schleimhaut. Der ganze Darm ist mit gelbem, zähen Darmschleim belegt. Die Leber ist muskatnußartig, fettig infiltriert. Die Milz ohne Befund. Die Nieren sind in Rinde und Mark vergrößert, die Kapsel prall gespannt. Herz, Lungen und Gehirn ohne Befund.

Beobachtungszeit: 105 Tage.

Versuchsdauer: 65 Tage.

Resultat: Es ist an dem Tier sicherlich eine chronische Bleivergiftung erzielt worden, die ihren Ausgang anscheinend vom Intestinaltrakt genommen hat. Ziemlich zu Beginn des Versuches aufgetretene encephalitische Erscheinungen sind bald wieder verschwunden. Die Durchleuchtungen ergaben folgende, von der Norm abweichende

Resultate: Die Durchwanderung der Dünndarmschlingen hat während der Versuchsdauer an Schnelligkeit sichtlich zugenommen. Wenn auch von absoluten Zahlen Abstand genommen wird, so hat sich doch gezeigt, daß bei Beibehaltung der gleichen Nahrung (Kohlehydrate) eine relative Beschleunigung der Dünndarmpassage unverkennbar war. Dabei haben sich im Röntgenbilde abnorme Konfigurationen ergeben. Es sind im Spätstadium der Vergiftung die sonst vorhandenen Segmentierungen des Dünndarms verschwunden und haben einer gleichmäßigen Atonie Platz gemacht. Der Dickdarm dagegen wies nahezu das umgekehrte Bild auf. Die sonst üblichen Durchwanderungszeiten nahmen an Dauer gegen das Versuchsende zu, wenngleich sie noch keine pathologischen Zahlenwerte erreichten. Die Röntgenbilder zeigten Vermehrung des Tonus im Dickdarm, was sich durch stärkeres Auftreten von Kontraktionsringen und hierdurch bedingte, vikariierende ampullenartige Erweiterungen darstellte. Die Peristaltik des Dünndarms im Sinne Baylіß und Starlings war immer deutlich nachweisbar, sie nahm gegen Ende der Vergiftung an Intensität zu.

Tier III. Anfangsgewicht 2000 g.

18. XI. 1914. Das Tier erhält 125 g Milch und 30 ccm Rizinusöl. Durchleuchtungen fanden statt am 19., 21. und 22. XI., 6., 10., 13., 15., 17. und 22. XII., jeweils mit normaler Kontrastmahlzeit (5 Teelöffel gekochtes, durchgetriebenes Fleisch, 1 Teelöffel $BaSO_4$, das Ganze mit Milch zu Brei verrührt). Die Resultate stimmten auch bei diesen Durchleuchtungsserien überein, so daß die Durchleuchtungen vom 22. XII. als Norm gelten dürfen.

Durchleuchtung $^1/_2$ Stunde p. c. Der Magen ist prall gefüllt. An der großen und kleinen Kurvatur Einziehungen, von Kontraktionsringen herrührend. Peristaltische Bewegungen deutlich.

Durchleuchtung 1 Stunde p. c. Die Füllung geht bis zum Ende des Pylorus. Die Pyloruspartie ist stark segmentiert.

Durchleuchtung $1^1/_2$ Stunden p. c. In den oberen Dünndarmpartien sind zusammenhängende perlschnurartige Schatten sichtbar; die Peristaltik ist deutlich und lebhaft.

Durchleuchtung 3 Stunden p. c. Die Dünndarmfüllung erstreckt sich über alle Dünndarmabschnitte in gleichen Teilen. Magen und Pylorus sind noch stark gefüllt.

Durchleuchtung $4^1/_2$ Stunden p. c. Keine Dickdarmfüllung sichtbar.

Durchleuchtung $5^3/_4$ Stunden p. c. Der Magen ist noch gefüllt. Die Dünndarmfüllung hat sich besonders nach den tiefer liegenden Abschnitten verschoben, das proximale Kolon ist im aufsteigenden Schenkel gefüllt, dabei deutlich segmentiert.

Durchleuchtung 7 Stunden p. c. Im Magen und Pylorus noch geringe Füllung. Der Dünndarm ist bis auf vereinzelte Schatten leer, ebenso das

proximale Kolon. Das distale Kolon weist pralle Füllung auf, die sich bis in den Endabschnitt fortsetzt und deutlich segmentiert ist.

Durchleuchtung 10 Stunden p. c. Das distale Kolon ist im Anfangsteil fast leer, die Endabschnitte sind noch unverändert prall gefüllt

Durchleuchtung 24 Stunden p. c. Das Abdomen ist leer.

Beginn der Vergiftung.

29. XII. 1913. Der Morgennahrung wird von heute ab 0,2 g Cerussa beigegeben. Das Tier nimmt nur die Hälfte der Mahlzeit.

31. XII. 1913. Das Tier erbricht die gegebene Mahlzeit.

3. I. 1914. Da die Nahrungsaufnahme in den letzten Tagen fast gänzlich sistierte, wird wieder normale Nahrung gegeben.

8. I. 1914. Ein erneuter Versuch mit kleinerer Beimengung von Cerussa (0,05 g) scheitert.

9. I. 1914. Das Tier wird in den bereits beschriebenen Käfig mit Sägemehl-Cerussastreu gebracht.

13. I. 1914. Durchleuchtungen in zweistündigen Intervallen ergeben keine wesentlichen Befunde.

17. I. 1914. Eine Durchleuchtungsserie ergibt, daß die Durchwanderung des Dünnarms bereits nach 4 Stunden erfolgt ist, nach 5 Stunden Füllung des Rektums.

19. I. 1914. Das Tier überschlägt sich beim Herausspringen aus dem Käfig. Es scheint eine Encephalitis einzusetzen. Die Nahrungsaufnahme ist schlecht.

21. I. 1914. Das Tier hat beim Gehen wesentliche Gleichgewichtsstörungen, es wankt von links nach rechts und verweigert die Nahrungsaufnahme.

22. I. 1914. Das Taumeln des stark ermatteten Tieres ist heftiger geworden. Bei der Vorwärtsbewegung schleicht sich das Tier an der Wand entlang, um dadurch Stütze zu finden. Die hinteren Extremitäten werden beim Gehen stark gespreizt. Das Umkehren geschieht vorsichtig und mühsam.

23. I. 1914. Das Tier mußte heute aus dem Käfig entfernt werden, da es infolge seines Zustandes zu starke Beunruhigung der übrigen Tiere verursachte. Es kann nicht mehr gehen, liegt mit eingezogenem Kopfe und überkugelt sich bei dem Versuche, es auf die Füße zu stellen. Die Nahrungsaufnahme ist gänzlich eingestellt.

24. I. 1914. Seit heute morgen vermag das Tier nicht mehr zu sitzen. Es liegt mit forcierter und beschleunigter Atmung auf der Seite. Die Extremitäten sind gestreckt spastisch. Bei Berührung tritt sofort ein Krampf mit heftigen klonischen Zuckungen auf, der schließlich rigiden Spasmen der Extremitäten weicht. Der Krampf, der ganz epileptiformen Charakter trägt, dauert etwa 40 Sekunden. Die Atmung ist während dieser Zeit äußerst mühsam. Der Krampf kann bei erneuter Berührung wieder ausgelöst werden. Die Spasmen der vorderen Extremitäten sind dabei stärker als die der hinteren.

25. I. 1914. Das Tier ist in der Nacht verendet.

Gewicht:

18. XII. 1913	2000 g
30. XII. 1913	2100 »
17. I. 1914	1650 »
22. I. 1914	1490 »
23. I. 1914	1400 »

Beobachtungszeit: 67 Tage.
Versuchsdauer: 56 Tage.

Resultat: Das Tier ist an einer Encephalitis zugrunde gegangen. Die Beobachtungen am Intestinaltrakt waren dabei noch nicht so weit gediehen, daß Schlüsse daraus gezogen werden könnten.

Tier IV. Anfangsgewicht 2400 g.

18. XI. 1913. Das Tier erhält 125 ccm Milch mit 30 ccm Rizinusöl. Am Tage darauf dieselbe Nahrung. Durchleuchtungen am 21. und 27. XI., 6., 10., 15., 17., 20. und 22. XII., auch diese Durchleuchtungen des normalen Tieres gestatten eine Serie, und zwar die vom 15. XII., als Norm herauszugreifen.

15. XII. 1913. Durchleuchtung $^1/_2$ Stunde p. c. Der Magen ist im Fundusteil prall gefüllt. An der großen und kleinen Kurvatur sind Kontraktionsringe sichtbar. Peristaltik ist deutlich.

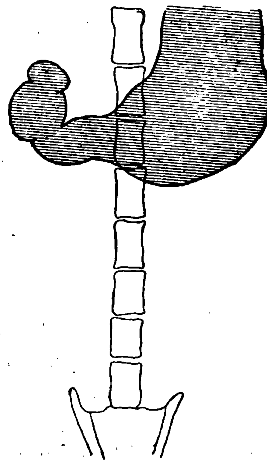


Fig. 11. Schirmpause. Tier IV. 15. XII. 1913. $^1/_2$ Stunde p. c.

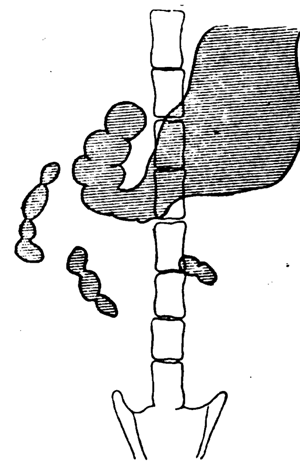


Fig. 12. Schirmpause. Tier IV. 15. XII. 1913. 2 Stunden p. c.

Durchleuchtung 1 Stunde p. c. Die Pyloruspartie ist noch nicht ganz gefüllt. In der Gegend des Antrums sehr starke Kontraktionsringe. Der Sphinkter grenzt sich scharf ab.

Durchleuchtung 2 Stunden p. c. Die Magenfüllung ist unverändert. Im obersten Abschnitt des Dünndarms ist auf kurze Strecke Inhalt sichtbar, der deutlich durch Kontraktionsringe abgeteilt ist.

Durchleuchtung 3 Stunden p. c. Der Magenschatten wie oben. Der Dünndarminhalt ist fortgeschritten, es haben sich mehrere kleine Partien abgeteilt.

Durchleuchtung 4 Stunden p. c. Die Dünndarmfüllung ist bis ins kleine Becken hinein deutlich zu verfolgen. Sie ist jedoch vorzugsweise auf die rechte Seite des Abdomens verlegt. Der Magenschatten ist noch sehr groß.

Durchleuchtung 5 Stunden p. c. Der gesamte Dünndarm ist überall mit größtenteils zusammenhängenden, aber gut segmentierten Massen gefüllt. Der Magenschatten ist deutlich. Die Peristaltik lebhaft. Im Dickdarm noch keine Füllung.

Durchleuchtung 6 Stunden p. c. Magen- und Dünndarmfüllung noch sehr stark. Proximales Kolon und Anfangsteil des distalen Kolons gefüllt, gut segmentiert.

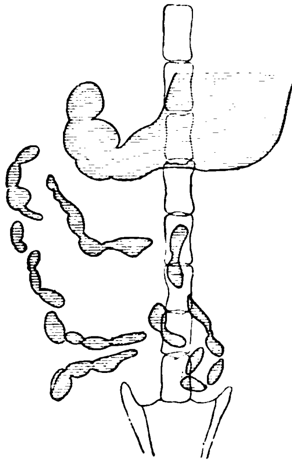


Fig. 13. Schirmpause. Tier IV. 15. XII. 1913. 4 Stunden p. c.

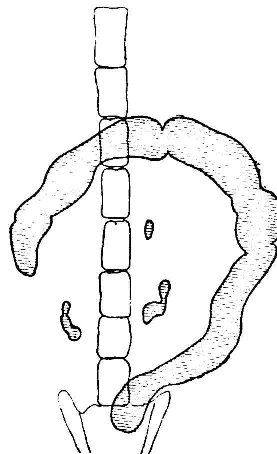


Fig. 14. Schirmpause. Tier IV. 15. XII. 1913. 7 Stunden p. c.

Durchleuchtung 7 Stunden p. c. Die Dünndarmfüllung ist bis auf wenige Reste verschwunden. Das proximale Kolon ist nur noch in der Gegend der rechten Flexur gefüllt. Das distale Kolon ist prall gefüllt.

Durchleuchtung 24 Stunden p. c. Das Abdomen ist leer.

Beginn der Vergiftung.

29. XII. 1913. Das Tier erhält als Beimengung zur Morgenmahlzeit 0,2 g Cerussa.

31. XII. 1913. Das Tier verweigert die Nahrung.

5. I. 1914. Nachdem das Tier 3 Tage lang wieder gefressen, beginnt es von neuem die Nahrung zu verweigern.

8. I. 1914. Die Cerussamenge wird auf 0,05 g herabgesetzt, trotzdem verweigert das Tier die Nahrung.

9. I. 1914. Das Tier wird in den »Bleikäfig« gebracht.

10. I. 1914. Durchleuchtungen 2 Stunden p. c. und 6 Stunden p. c. ergeben keine abweichenden Resultate.

19. I. 1914. Durchleuchtung $1/2$ Stunde p. c. Magen prall gefüllt.

Durchleuchtung 2 Stunden p. c. Es sind bereits die untersten Dünndarmabschnitte gefüllt.

Durchleuchtung 5 Stunden p. c. Proximales Kolon und Anfangsteil des distalen Kolons gefüllt.

Durchleuchtung 8 Stunden p. c. Der pralle Schatten reicht bis zum Ende des distalen Kolons.

Durchleuchtung 24 Stunden p. c. Abdomen ist leer.

27. I. 1914. Durchleuchtung $1^3/_4$ Stunden p. c. Der Magenschatten ist deutlich. Die Füllung des Dickdarms, die überall gut segmentiert und perlschnurartig ist, befindet sich bereits in den untersten Abschnitten des Ileums. Die Peristaltik ist lebhaft.

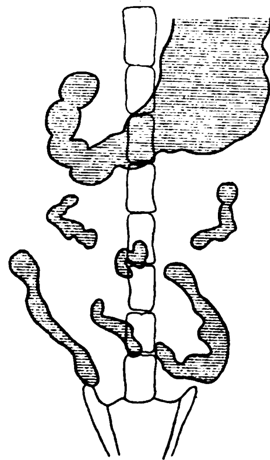


Fig. 15. Schirmpause. Tier IV. 19. I. 1914. 2 Stunden p. c.

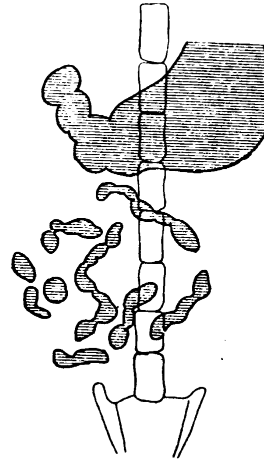


Fig. 16. Schirmpause. Tier IV. 27. I. 1914. $1^3/_4$ Stunden p. c.

Durchleuchtung 4 Stunden p. c. Der Anfangsteil des proximalen Kolons ist gefüllt.

Durchleuchtung 6 Stunden p. c. Die Füllung reicht bis ins Rektum und ist überall prall und gut segmentiert.

Durchleuchtung 24 Stunden p. c. Das distale Kolon zeigt an zwei Stellen spindelförmige, ungefähr haselnußgroße Füllungen. Das Rektum ist leer.

Durchleuchtung 26 Stunden p. c. Derselbe Befund. Die Nahrungsaufnahme ist schlecht. Eine lebende Maus wird jedoch gefressen.

2. II. 1914. Das Tier macht einen sehr reduzierten und ermatteten Eindruck. Die Rückenhaare sind aufgestellt und gehen leicht aus.

4. II. 1914. Durchleuchtung $1/2$ Stunde p. c. Magen- und obere Darmpartien gefüllt.

Durchleuchtung 1 Stunde p. c. Im gesamten Dünndarm schon Füllungen, die dadurch auffallen, daß die Kontraktionsringe sehr undeutlich sind.

Durchleuchtung $2\,^3/_4$ Stunden p. c. Im Cökum Füllung. Untere Partien des Dünndarms weisen noch Schatten auf. Die perlschnurartige Figuration ist sehr verschwommen. Die Peristaltik ist lebhaft.

Durchleuchtung 4 Stunden p. c. Der Dünndarm ist bis auf Spuren leer. Das distale Kolon ist prall gefüllt, deutlich segmentiert.

Durchleuchtung 6 Stunden p. c. Die Dünndarmschatten sind verschwunden. Im Dickdarm derselbe Befund wie oben.

Durchleuchtung 24 Stunden p. c. Im distalen Kolon noch Füllung.

Durchleuchtung 26 Stunden p. c. Keine Änderung.

Durchleuchtung 28 Stunden p. c. Kurz vor der Durchleuchtung hat Defäkation stattgefunden. Der Darm ist leer.

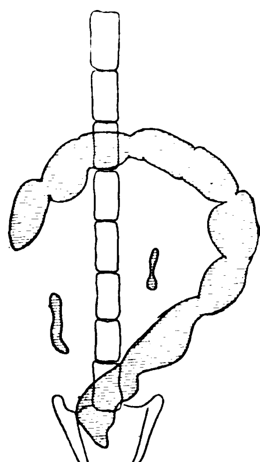


Fig. 17. Schirmpause. Tier IV.
27. I. 1914. 6 Stunden p. c.

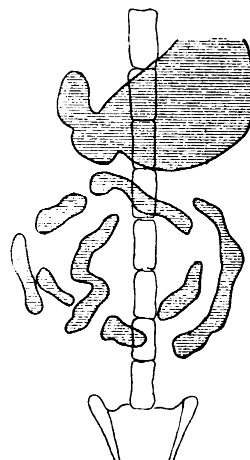


Fig. 18. Schirmpause. Tier IV.
4. II. 1914. 1 Stunde p. c.

6. II. 1914. Das Tier nimmt seit gestern keinerlei Nahrung mehr auf. Es ist sehr ermattet.

7. II. 1914. Das Tier ist in der Nacht verendet.

Gewichte:

18. XI. 1913	2400 g.
30. XII. 1913	2630 »
17. I. 1914	2050 »
27. I. 1914	1710 »
4. II. 1914	1440 »
8. II. 1914	1380 »

Sektionsbefund: Magen weit, leer. Der Dünndarm ist überall schlaff, atonisch, streckenweise lufthaltig und leer. Die oberen Partien sind hellrot, die unteren livid gefärbt.

Im Dickdarm ist vom Cökum ab Füllung vorhanden, die verschieblich ist. Die Schleimhaut des gesamten Intestinaltrakts ist aufgelockert, stellenweise stark injiziert und überall von zähem Schleim bedeckt. Die Leber ist muskatnußähnlich, fettig infiltriert. Die Nieren sind in Rinde und

Mark verbreitert, gequollen, die Grenze zwischen Rinde und Mark unscharf. Herz, Lungen, Gehirn ohne Befund. Die Milz ist vergrößert.

Beobachtungszeit: 82 Tage.

Versuchsdauer: 71 Tage.

Resultat: Es wurde eine chronische Bleivergiftung erzielt, die ähnliche Resultate zeitigte wie bei Tier II. Auch hier trat Beschleunigung der Dünndarmpassage auf und gleichzeitig damit Abnahme der Segmentation des Dünndarms, die sich im Röntgenbilde durch breite, wenig oder gar nicht gegliederte Bandschatten äußerte. Die fortlaufende Peristaltik des Dünndarms war immer deutlich zu verfolgen, sie hat sich gegen Ende der Versuche gesteigert. Die gegen das Versuchsende hin zunehmende Verlangsamung der Dickdarmdurchwanderung war ebenso deutlich, wie im Falle II. Das Röntgenbild wies ebenfalls starke Kontraktionsringe im Dickdarm auf. Es kam jedoch nicht zu derartig grotesken Bildern wie bei Tier II.

Tier V. Anfangsgewicht 2270 g.

Das Tier, das tags vorher Rizinusöl mit Milch erhalten, weist folgende, mit den übrigen Versuchstieren übereinstimmende Durchleuchtungsresultate auf.

28. I. 1914. Durchleuchtung $1/2$ Stunde p. c. Der Magen ist prall gefüllt. An der großen und kleinen Kurvatur sind deutliche Kontraktionsringe vorhanden. Die Peristaltik ist lebhaft.

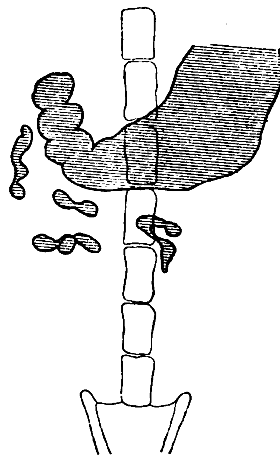


Fig. 19. Schirmpause. Tier V. 28. I. 1914. $1^1/_2$ Stunden p. c.

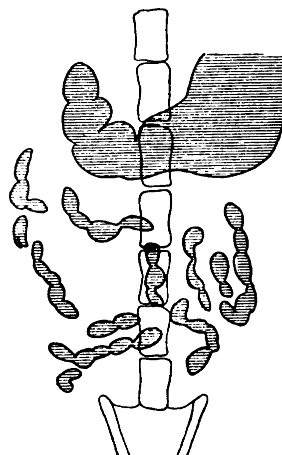


Fig. 20. Schirmpause. Tier V. 28. I. 1914. 3 Stunden p. c.

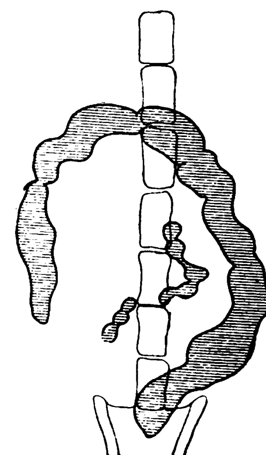


Fig. 21. Schirmpause. Tier V. 28. I. 1914. 6 Stunden p. c.

Durchleuchtung 1 Stunde p. c. Der Magenschatten ist im Fundusteil nicht verändert. Der Pylorus ist scharf abgegrenzt, im Antrum starke Einschnürungen.

Durchleuchtung $1^1/_2$ Stunden p. c. Magen und Pylorusfüllung zeigen noch das gleiche Bild. Im oberen Abschnitt des Dünndarms gut segmentierte, perlschnurartige Füllungen zu sehen. Die Peristaltik ist lebhaft.

Durchleuchtung 3 Stunden p. c. Der Dünndarm ist in allen Abschnitten gefüllt. Die Segmentierung der größtenteils zusammenhängenden Dünndarmschatten ist deutlich.

Durchleuchtung $4^1/_2$ Stunden p. c. Es hat eine Verschiebung des Dünndarminhaltes nach den unteren Partien zu stattgefunden. Der Dickdarm ist jedoch noch leer.

Durchleuchtung 6 Stunden p. c. Der Dünndarminhalt ist bis auf kleine Reste verschwunden. Der gesamte Dickdarm ist gleichmäßig gefüllt, deutlich segmentiert.

Durchleuchtung 8 Stunden p. c. Der Inhalt des proximalen Kolons ist verschwunden. Die Füllung erstreckt sich auf das ganze distale Kolon.

Durchleuchtung 24 Stunden p. c. Der Dickdarm ist leer.

Beginn der Vergiftung.

30. I. 1914. Das Tier kommt in den »Bleikäfig«.

31. I. 1914. Die Nahrung wird verweigert.

6. II. 1914. Die Nahrungsaufnahme ist wieder normal. Eine Durchleuchtungsserie ergab keine wesentlichen Resultate.

10. II. 1914. Am linken vorderen Eckzahn und den Schneidezähnen ist ein Bleisaum aufgetreten.

13. II. 1914. Bei einer 3 Stunden p. c. stattgefundenen Durchleuchtung findet sich der Dünndarm fast leer. Im Dickdarm pralle, bis ins Rektum hinabreichende, überall gut segmentierte Füllung.

16. II. 1914. Durchleuchtung $^1/_2$ Stunde p. c. Die Magenfüllung ist deutlich. Die obersten Abschnitte des Dünndarms weisen zusammenhängende, gut segmentierte Füllungen auf.

Durchleuchtung $1^3/_4$ Stunden p. c. In der Mitte des Abdomens einige Dünndarmschatten. Das gesamte Kolon ist prall gefüllt. Segmentierung nur im Colon ascendens deutlich.

Durchleuchtung 6 Stunden p. c. Der Dickdarminhalt hat sich nach dem Rektum vorgeschoben. Das proximale Kolon ist leer.

Durchleuchtung 24 Stunden p. c. Das Abdommen ist leer.

18. II. 1914. Die Durchleuchtungen scheitern, da das Tier erbricht.

27. II. 1914. Durchleuchtung $^1/_2$ Stunde p. c. Magen und Dünndarm deutlich zu sehen. Die Dünndarmfüllung ist auf weite Strecken hin zusammenhängend, die Segmentierung fehlt fast vollständig, so daß sich der Dünndarm als breites Band projiziert. Die Peristaltik ist lebhaft.

Durchleuchtung $1^1/_2$ Stunden p. c. Im Dünndarm nur noch wenig Inhalt. Das proximale Kolon und Anfangsteil des distalen Kolons sind zusammenhängend prall gefüllt. Kontraktionsringe deutlich.

Durchleuchtung 5 Stunden p. c. Der Dünndarm ist leer. Der Inhalt des distalen Kolons zieht als breiter Schatten in leicht geschweiftem Bogen ins kleine Becken.

Durchleuchtung 7 Stunden p. c. Keine wesentliche Veränderung.

Durchleuchtung 24 Stunden p. c. Der untere Teil des distalen Kolons ist kontinuierlich prall gefüllt. In der Gegend der linken Knickungsstelle ist ein etwa 3 cm langer Schatten wahrnehmbar.

Durchleuchtung 26 Stunden p. c. Derselbe Befund.

Durchleuchtung 28 Stunden p. c. Das Abdomen ist leer.

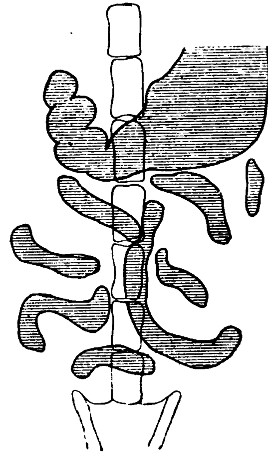


Fig. 22. Schirmpause. Tier V. 27. II. 1914. $1/2$ Stunde p. c.

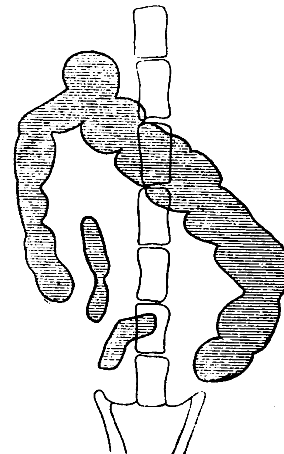


Fig. 23. Schirmpause. Tier V. 27. II. 1914. $1^1/_2$ Stunden p. c.

3. III. 1914. Das Tier frißt fast nichts mehr.

6. III. 1914. Die Nahrungsaufnahme ist wieder befriedigend.

7. III. 1914. Eine Dünndarmdurchleuchtung $1^1/_4$ Stunden p. c. ergibt dasselbe Bild wie am 27. II. Der Dünndarm zieht bandartig atonisch, prall gefüllt bis zur Einmündung ins Cökum. Die peristaltischen Bewegungen sind lebhaft.

10. III. 1914. Die Nahrungsaufnahme ist abermals reduziert.

16. III. 1914. Durchleuchtung $1^1/_2$ Stunden p. c. Die Dünndarmfüllung ist prall zusammenhängend, bandartig und zieht mit mehrfacher Abknickung tief ins kleine Becken.

Durchleuchtung 2 Stunden p. c. Der Dickdarm ist prall gefüllt, leicht segmentiert und reicht mit seinem breiten Schatten bis in die Gegend des linken oberen Darmbeinschaufelrandes. Die Dünndarmschatten sind bis auf Reste verschwunden.

Durchleuchtung 4 Stunden p. c. Das proximale Kolon ist leer. Die Füllung beginnt im Anfangsteil des distalen Kolons und erstreckt sich als kontinuierlicher Schatten bis ins Becken. Segmentierung deutlich.

Durchleuchtung 6 Stunden p. c. Keine Veränderung.

Durchleuchtung 8 Stunden p. c. Die Füllung ist im Anfangsteil des distalen Kolons verschwunden. Die peripheren Dickdarmabschnitte sind prall gefüllt.

Durchleuchtung 24 Stunden p. c. Im distalen Kolon noch die alte Füllung. Deutliche Segmentierung.

Durchleuchtung 26 Stunden p. c. Keine Veränderung.

Durchleuchtung 30 Stunden p. c. Der Dickdarm ist leer.

24. III. 1914. Das Tier ist sehr elend.

Durchleuchtung $1^1/_2$ Stunden p. c. Ergibt bereits Dickdarmfüllung.

Durchleuchtung 28 Stunden p. c. Im distalen Kolon noch Füllung.

2. IV. 1914. Das Tier äußerst elend, abgemagert und erbricht die Kontrastmahlzeit.

7. IV. 1914. Das Tier ist an Ermattung und Inanition zugrunde gegangen.

Gewichte:

28. I. 1914	2270 g.
3. II. 1914	2040 »
13. II. 1914	2230 »
27. II. 1914	2220 »
4. III. 1914	2010 »
17. III. 1914	1850 »
24. III. 1914	1600 »
7. IV. 1914	1350 »

Sektionsbefund: Das Tier ist total abgemagert. Bei der Eröffnung des Bauches liegt das fettlose Netz vor, durch das der Dünndarm überall durchschimmert. Magen und Dünndarm sind schlaff, ohne jede Kontraktion und leer. Der Dickdarm weist Kontraktionsringe auf, ist aber ebenfalls leer. Die Schleimhaut des gesamten Intestinaltrakts ist überall gut durchblutet, stellenweise stark injiziert. Die Schleimhaut ist etwas aufgelockert und mit zähem Schleim bedeckt. Die Leber ist fettig infiltriert, muskatnußartig. Die Milz leicht vergrößert. Die Nieren sind groß, prall und weisen Verbreiterung von Rinde und Mark auf. Herz, Lunge und Gehirn ohne Besonderheiten.

Beobachtungszeit: 37 Tage.

Versuchsdauer: 35 Tage.

Resultat: Es wurde eine chronische Bleivergiftung erzielt, die sich in erster Linie auf den Intestinaltrakt erstreckte und der das Tier erlegen ist. Auch bei diesem Tier trat die beschleunigte Dünndarmpassage in den Vordergrund, bei gleichzeitig auftretender Atonie des Dünndarms. Die fortlaufende Peristaltik des Dünndarms konnte immer beobachtet werden. Sie hat an Lebhaftigkeit ebenfalls gegen Ende der Versuche zugenommen. Im Dickdarm dagegen zeigte sich wieder eine Verlangsamung der Passage, verbunden mit Steigerung der stehenden Kontraktionsringe.

Tier VI. Anfangsgewicht 2100 g.

16. II. 1914. Das Tier hat tags vorher 125 ccm Milch mit 30 ccm Rizinusöl erhalten.

Durchleuchtung $^1/_2$ Stunde p. c. Der Magen ist bis zum Antrum prall gefüllt.

Durchleuchtung $^3/_4$ Stunden p. c. Der Pylorus ist deutlich sichtbar, gut segmentiert, der Fundus nicht verändert.

Durchleuchtung 2 Stunden p. c. Fundus und Pars pylorica sind noch prall gefüllt. In den obersten Abschnitten des Dünndarms sind deutlich zusammenhängende perlschnurartige Schatten vorhanden. Peristaltik lebhaft.

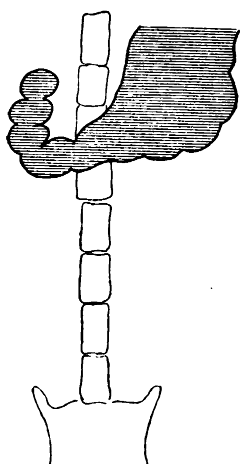


Fig. 24. Schirmpause. Tier VI. 16. II. 1914. $^1/_2$ Stunde p. c.

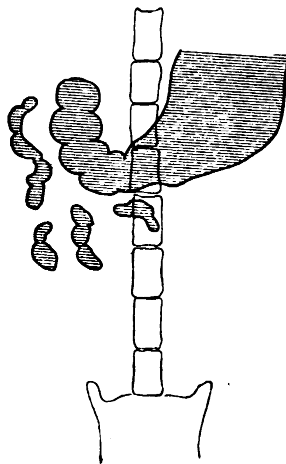


Fig. 25. Schirmpause. Tier VI. 16. II. 1914. 2 Stunden p. c.

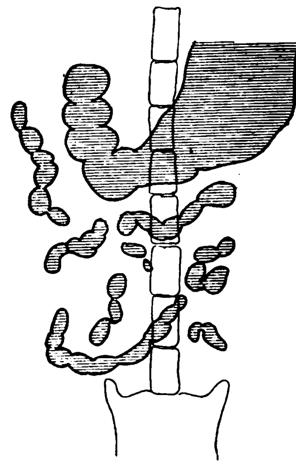


Fig. 26. Schirmpause. Tier VI. 16. II. 1914. 4 Stunden p. c.

Durchleuchtung 4 Stunden p. c. Die Magenfüllung ist noch unverändert. Die Dünndarmfüllung ist über das ganze Abdomen gleichmäßig verteilt. Dickdarm noch leer.

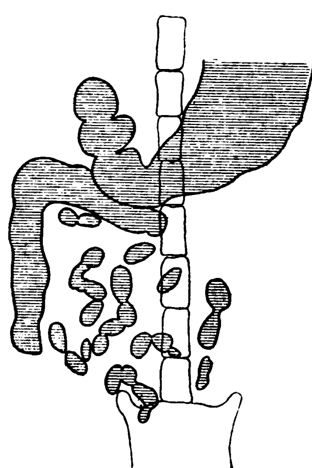


Fig. 27. Schirmpause. Tier VI. 16. II. 1914. 6 Stunden p. c.

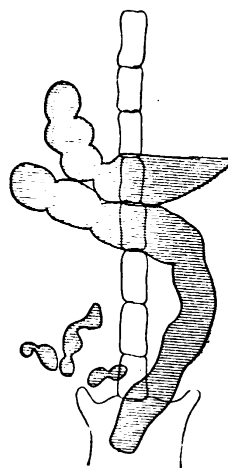


Fig. 28. Schirmpause. Tier VI. 16. II. 1914. 8 Stunden p. c.

Durchleuchtung 5 Stunden p. c. Keine wesentliche Veränderung.

Durchleuchtung 6 Stunden p. c. Die Dünndarmfüllung hat sich hauptsächlich in die unteren Partien geschoben. Das proximale Kolon und der Anfangsteil des distalen Kolons ist prall, gut segmentiert, gefüllt.

Durchleuchtung 8 Stunden p. c. Die Dünndarmfüllung ist bis auf Reste verschwunden. Das proximale Kolon ist leer. 2 cm von der rechten Knickungsstelle beginnt die pralle, ziemlich gleichmäßig segmentierte Dickdarmfüllung, die bis ins Becken hinabzieht.

Durchleuchtung 9 Stunden p. c. Der Dickdarminhalt beginnt erst unterhalb der linken Knickungsstelle, zieht von da ab ununterbrochen bis ins kleine Becken.

Durchleuchtung 24 Stunden p. c. Abdomen ist leer.

Beginn der Vergiftung.

20. II. 1914. Das Tier kommt in den »Bleikäfig«.

24. II. 1914. Die Durchleuchtungen ergeben keinen neuen Befund.

3. III. 1914. Die Nahrungsaufnahme ist sehr schlecht, das Tier stark abgemagert.

Durchleuchtung $^3/_4$ Stunden p. c. Der Dünndarm ist fast in seiner ganzen Ausdehnung gefüllt, es sind zwar Segmentierungen vorhanden, die Formation ähnelt aber dem bandartigen, verstrichenen Charakter sehr.

Durchleuchtung 4 Stunden p. c. Der Dünndarm ist leer. Das distale Kolon ist zusammenhängend gleichmäßig stark, gut segmentiert gefüllt.

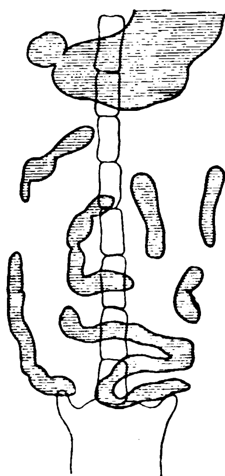


Fig. 29. Schirmpause. Tier VI. 13. III. 1914. $^3/_4$ Stunden p. c.

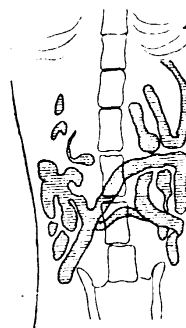


Fig. 30. Pause vom Diapositiv 9×12. Tier VI. 23. III. 1914. 1 Stunde p. c.

Durchleuchtung 8 Stunden p. c. Die Füllung ist im Anfangsteil des distalen Kolons verschwunden, sonst noch gleichmäßig erhalten.

Durchleuchtung 24 Stunden p. c. Im untersten Teil des Rektum befindet sich ein 3 cm langer, in 3 Segmente geteilter Schatten.

Durchleuchtung 26 Stunden p. c. Der Dickdarm ist leer.

20. III. 1914. Durchleuchtungen können nicht vorgenommen werden, da das Tier die Nahrung erbricht.

23. III. 1914. Durchleuchtung $^1/_2$ Stunde p. c. Der Magen ist prall gefüllt. In den obersten Dünndarmabschnitten bereits Schatten.

Durchleuchtung 1 Stunde p. c. Der Dünndarm ist in seiner ganzen Ausdehnung prall, ohne deutliche Segmentierung, fast überall zusammenhängend, bandartig gefüllt.

Durchleuchtung 2 Stunden p. c. Im Dünndarm nur noch vereinzelte Schatten. Proximales und distales Kolon sind gleichmäßig gut und deutlich segmentiert, gefüllt.

Durchleuchtung 6 Stunden p. c. Der Dickdarmschatten setzt erst unterhalb der linken Knickungsstelle ein und zieht, unter deutlicher Segmentation, bis ins Becken.

Durchleuchtung 8 Stunden p. c. Keine Veränderung.

Durchleuchtung 24 Stunden p. c. Der Schatten im distalen Kolon ist verschwunden. Der Endabschnitt des Kolon ist in seinem untersten Teile noch gefüllt.

Durchleuchtung 30 Stunden p. c. Das Abdomen ist leer.

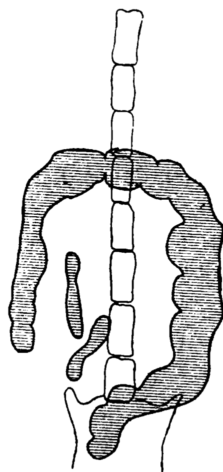


Fig. 31. Schirmpause. Tier VI. 23. III. 1914. 2 Stunden p. c.

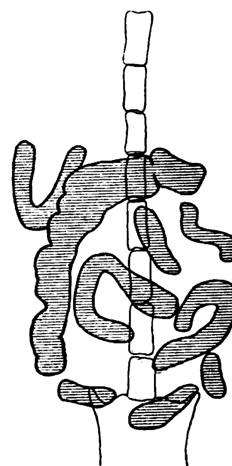


Fig. 32. Schirmpause. Tier VI. 2. IV. 1914. $1^3/_4$ Stunden p. c.

26. III. 1914. Das Tier verweigert die Nahrung.

29. III. 1914. Es findet wieder Nahrungsaufnahme statt.

2. IV. 1914. Durchleuchtung $1^3/_4$ Stunden p. c. Neben geringer, total atonischer Dünndarmfüllung ist bereits das ganze proximale Kolon und der Anfangsteil des distalen Kolons gefüllt.

Durchleuchtung 24 Stunden p. c. Das distale Kolon ist prall gefüllt, deutlich segmentiert.

Durchleuchtung 26 Stunden p. c. Derselbe Befund.

Durchleuchtung 28 Stunden p. c. Der Dickdarm ist leer.

4. IV. 1914. Das Tier verweigert die Nahrungsaufnahme.

7. IV. 1914. Das Tier ist aufs äußerste abgemagert und macht einen sehr elenden Eindruck. Weitere Durchleuchtungen fanden nicht mehr statt.

Gewichte:

16. II. 1914	2100 g.
3. III. 1914	1650 »
14. III. 1914	1400 »
7. IV. 1914	1250 »

Beobachtungszeit: 50 Tage.

Versuchsdauer: 46 Tage.

Resultat: Es ist an dem Tiere eine chronische Bleivergiftung erzielt worden, die sich ebenfalls wieder am Intestinaltrakt zuerst äußerte. Die Durchwanderung des Dünndarms hat mit zunehmender Versuchsdauer stark an Schnelligkeit zugenommen. Hand in Hand damit ist gleichzeitig Erschlaffung und Antonie der Dünndarmmuskulatur einhergegangen. Die fortlaufende Peristaltik des Dünndarms wurde immer deutlich wahrgenommen und hat auch bei diesem Tier gegen Ende der Versuche an Lebhaftigkeit zugenommen. Im Gegensatz hierzu hat die Dickdarmpassage sich verlangsamt und die Neigung zur Bildung von Kontraktionsringen am Dickdarm zugenommen.

Zusammenfassung.

Bevor auf die pathologischen Zustände eingegangen wird, möchte ich mich in kurzen Zügen mit der normalen Verdauung beschäftigen, wie sie sich im Röntgenbild bei der Katze darstellt. Die Beobachtungen am Magen waren zu wechselnde, als daß daraus Schlüsse gezogen werden dürften. Dagegen vollzog sich die Dünndarmverdauung mit einer gewissen Regelmäßigkeit, nicht nur beim einzelnen Tiere, sondern auch bei vergleichender Betrachtung sämtlicher Versuchstiere.

Bei Fleischnahrung dauerte die Dünndarmpassage sämtlicher Versuchstiere im Mittel (im normalen Zustande) 5—6 Stunden. Wie sehr jedoch diese Zahlen wechseln können, zeigt die Arbeit von Cannon (5), der bei der Beobachtung von je 16 Fällen folgende Resultate fand:

Stunden nach der Fütterung	2	3	4	5	6	7	8
Kohlehydrate	1	6	4	4	—	1	—
Eiweiß	—	1	2	2	7	2	2
Fett	—	2	3	7	2	2	—

Noch variabler scheint sich die Dickdarmdurchwanderung zu verhalten. Durchnittszahlen lassen sich hier wohl überhaupt nicht aufstellen, doch waren meine Versuchstiere im normalen Zustande jeweils 24 Stunden in maximo nach der Nahrungsaufnahme entleert. Hertz (12) gibt als Grenzwerte 9—32 Stunden an.

Wie verhielt sich nun das chronisch mit Blei vergiftete Tier zu diesen physiologischen Beobachtungen? Es muß vorausgeschickt werden, daß die später vorgenommenen Durchleuchtungen alle nach vorhergegangener Sondenernährung erfolgten. Hierin sowohl, wie in dem Umstande, daß späterhin eben mit Rücksicht auf die Sonderernährung Kohlehydratnahrung verfüttert wurde, liegen Momente, die Vergleiche absoluter Zahlenwerte von vornherein ausschließen.

Nichtsdestoweniger glaube ich, daß die Zahlen doch sprechen dürfen, betrachtet man sie als relativ.

Es hat sich nämlich in durchaus übereinstimmender Weise bei sämtlichen, mit Erfolg vergifteten Katzen gezeigt, daß die Schnelligkeit der Dünndarmpassage der zunehmenden Versuchsdauer proportional verläuft. Und wenn ich auch, wie oben schon bemerkt, auf die absoluten Zahlenangaben kein Gewicht legen möchte, so kann ich es mir doch nicht versagen, darauf hinzuweisen, daß die zweistündige Dauer der Dünndarmdurchwanderung bei den vergifteten Versuchstieren zur Norm wurde, während, wie die oben angegebene Aufstellung für normale Tiere von Cannon zeigt, bei Kohlehydratnahrung eine durchschnittlich 3—5stündige Passagedauer anzunehmen ist.

Von den obenerwähnten Gesichtspunkten ausgehend, lassen sich natürlich auch beim Dickdarm keine absoluten Zahlenwerte aufstellen, die zu Schlußfolgerungen berechtigen würden. Aber auch hier zeigte sich bei vergleichender Betrachtung, daß relative Normen bestehen, die nach bestimmter und sicherlich eindeutiger Richtung hinweisen. Die im normalen Zustande nach 24 Stunden fast regelmäßig entleerten Katzen boten bei Eintritt der Vergiftung und zunehmender Dauer des Versuches eine Verlangsamung der Dickdarmdurchwanderung, die wohl als auftretende Obstipation betrachtet werden muß. Die von Hertz (a. a. O.) als obere Grenzwerte angegebenen Zahlen wurden dabei allerdings nicht überschritten.

Deutlichere Zeichen der Einwirkung des Giftes auf den Intestinaltrakt als die Zahlenresultate ergaben die Röntgenbilder.

Auf das Verhalten des Magens soll hier nicht näher eingegangen werden. Es sei nur erwähnt, daß keine besonders auffallenden Abweichungen von der Norm festgestellt wurden.

Dagegen wies der Dünndarm im Röntgenbild Konfigurationen auf, die als abnorm bezeichnet werden müssen. Das normale Aussehen einer Dünndarmfüllung im Röntgenschatten läßt sich wohl am besten mit dem Bilde einer Perlschnur vergleichen. Solche Bilder ergab auch die Durchleuchtung der Versuchstiere vor Beginn der Vergiftung. Mit dem Einsetzen der Vergiftung aber verschwanden diese Bilder allmählich, sie wurden zunächst undeutlich, wie verwaschen, und gingen schließlich in breite, bandförmige Schatten über. Nicht so deutlich, aber immerhin ins Auge fallend, waren die Veränderungen des Dickdarmröntgenbildes. Der im allgemeinen gleichmäßig breite Dickdarmschatten, der meist in regelmäßigen Intervallen Einkerbungen, d. h. Kontraktionsringe im distalen Abschnitte, aufweist, zeigte bei einigen Versuchstieren, auf dem Höhe-

punkt der Vergiftung, ziemlich grotesk erscheinende Bilder. Die Kontraktionsringe waren deutlich verstärkt und die zwischen ihnen liegenden Partien vakariierend erweitert, ja oft geradezu ampullenartig gedehnt. Die fortlaufende Peristaltik, die sich deutlich ja nur im Dünndarm verfolgen läßt, war immer sehr lebhaft.

Erwähnung tun möchte ich noch kurz der in den Protokollen schon vermerkten beiden Beobachtungen, bei denen es sich augenscheinlich um schmerzhafte Kolikanfälle handelte. Ich fand hierbei den Dünndarm maximal fadenförmig kontrahiert. Am Dickdarm konnte ich bei diesen Anfällen nichts Auffälliges nachweisen.

Schließlich bleiben noch allgemeine Erscheinungen zu erwähnen, die als Nebenbefunde — eigentlich außerhalb des Themas der Untersuchung gelegen — sich ergaben.

Es fiel vor allen Dingen das Verhalten des Körpergewichtes auf. In den meisten Fällen erfolgte zuerst eine geringe Gewichtszunahme, der sich aber dann ein progredienter Gewichtssturz anschloß. Die Gewichtskurve gestaltete sich sogar so typisch, daß sie prognostisch verwertet werden konnte. Dabei schwankten die Mindestgewichte am Ende der Versuche durchschnittlich zwischen 1300—1400 g.

Hand in Hand damit ging meist auch die Nahrungsaufnahme, die sich beim Einsetzen der Vergiftung immer recht mangelhaft gestaltete, um späterhin gänzlich zu sistieren. Der Gewichtssturz wird in dieser Tatsache wohl in erster Linie seine Ursache finden, obgleich auch die Intoxikation, wie Anino (1) meint, mit dazu beigetragen haben mag. Daß hierbei die Leistungsfähigkeit der Tiere sank, ist leicht erklärlich.

Außerdem konnte man deutlich das allgemeine Verwahrlosen der Katzen, das sich vor allem in mangelhafter Körperpflege ausdrückte, — diese ist doch gerade bei den Katzen besonders ausgeprägt — wahrnehmen.

Wie verhalten sich nun diese Ergebnisse zu den bisher gefundenen Tatsachen des Tierexperimentes? Röntgenstudien an der chronisch vergifteten Bleikatze sind meines Wissens noch nicht gemacht. Die bisher angestellten Beobachtungen, makroskopischer wie mikroskopischer Natur, stammen meist von der Autopsie. Herausgreifen möchte ich die Ergebnisse von Harnack (11). Er stellte Tierversuche an, bei denen er Bleisalzlösung subkutan injizierte. Von seinen Resultaten möchte ich mich auf diejenigen beschränken, die den Intestinaltrakt betreffen. Er glaubt, daß das Blei gewisse, in der Darmwand gelegene, nervöse Apparate, welche die Darmbewegungen beherrschen, erregt. Dadurch wird allgemeine Kontraktion

und Vermehrung der Peristaltik bewirkt. Es treten Kolikanfälle auf. Eine Wirkung auf die glatten Muskeln des Darmes und der Gefäße konnte er nicht nachweisen.

Was die anatomische Beschaffenheit des Darmes anbelangt, so fand Harnack, abgesehen von der allgemeinen Kontraktion, nichts Abnormes. Beobachtete Ekchymosen deutete er als sekundäre Erscheinungen, durch die Kontraktion des Darmrohres bedingt.

Eine weitere, sehr eingehende experimentelle Arbeit liegt in der Studie R. Meiers (18) vor. Dieser fand bei der Sektion seiner Tiere, die er abwechselnd 14 Tage lang unter Bleiwirkung und 14 Tage unter gewöhnlichen Verhältnissen hielt, folgendes: Starke Abmagerung der Tiere, Kontraktionen des Dünndarms, Kotmassen im Dickdarm. Besonders wichtig erscheint jedoch der mikroskopische Befund, bei dem er in der Submucosa des Darms Bindegewebswucherungen feststellte. Gewannen diese die Oberhand, so wurden die Gefäße abgeschnürt. Strahlige Ausläufer erreichten sogar die Drüsenschicht und verursachten dort vereinzelt Atrophie und Verödung. Der Muskelapparat war nicht ergriffen. Dagegen zeigten die nervösen Apparate starke Veränderungen, und zwar an dem submucösen wie an den myenterischen Plexus. Die Ganglien waren immer ergriffen, nicht aber die zu- und abführenden Nerven. Allerdings waren stellenweise auch die Nerven vom wuchernden Bindegewebe erdrückt. In einer weiteren Arbeit befaßte sich Maier zusammen mit Kußmaul (19) nochmals mit der pathologischen Anatomie des chronischen Saturnismus. Die Verfasser bringen in dieser Arbeit die Bleikolik in direkte Beziehung zur Induration der Bauchganglien, speziell zum sklerotisierten Ganglion coeliacum.

Mosse (21) greift jedoch Maiers Versuche an, da er bei anderen Koliken keine Veränderungen am Ganglion coeliacum feststellen konnte.

Eine weitere, ebenfalls experimentelle Arbeit stammt von Anino (a. a. O.). Er bezieht die unverkennbar rasche Abmagerung der Tiere auf die Atrophie und Sklerosierung der Meißnerschen und Auerbachschen Plexus. Schaffer (26) fand bei der experimentell chronischen Bleivergiftung Veränderungen der großen Rückenmarkszellen.

Heubel (13) führt die Symptome der chronischen Bleivergiftung ebenfalls auf die Affektion nervöser Apparate zurück. Diesen Standpunkt teilen mit ihm Westphal, Bernhardt, Charcot, Leyden, Dubois, während eine spezielle Schädigung des Sympathikus Willis, Segoud, Schönlein, Tanquerel, Andral, Grissol, Ranque,

Romberg (29) Bouilland, Falk, Eulenburg (10), Guttmann und Landois annehmen. Die letzteren besonders und Romberg sprechen von einer Neurose des Sympathikus.

Die Deutung der Resultate ist abhängig von der Kenntnis der normalen Innervationsvorgänge. Doch ist gerade auf dem Gebiete des Magen-Darmkanals eine vollständige Klärung der Innervation noch nicht erreicht. Allerdings ist ein Fortschritt speziell in der allerletzten Zeit erzielt worden und ich möchte auf die Ergebnisse dieser Forschungen deshalb kurz eingehen. Die wichtigsten Untersuchungen stammen von Langley (16), Starling (27), und Magnus (17). Der Intestinaltrakt steht unter dem Einfluß dreier Systeme. Es sind dies das sympathische, aus dem die Nervi splanchnici auf dem Weg über die Ganglienhaufen der Plexus mesenterici hervorgehen, das autonome, das im kranialen Abschnitt den Vagus, im sakralen den Nervus pelvicus sive erigens aussendet und endlich das Eingeweidesystem, von Langley als Entericsystem bezeichnet, das allgemein wohl unter dem Namen des Auerbachschen und Meißnerschen Plexus bekannt ist.

Wie gestaltet sich nun die Wirkung dieser Systemgruppen auf den Darm?

Der Einfluß der sympathischen Nerven, der früher (Joh. Müller, Longet, Volkmann, R. Hill) als erregend angesehen wurde, gilt seit Pflügers (24) Untersuchungen als hemmend. Neuere Arbeiten jedoch (Ehrmann, Courtade, Guyon) sprechen von wechselnder Funktion, und G. Boehm (3) sagt, allerdings nur in Bezug auf den Dickdarm, »es liege keine Berechtigung vor, dem Sympathikus rein hemmende Einflüsse zuzuschreiben«. Der Vagus übt auf den gesamten Dickdarm und nach G. Boehm (a. a. O.) sicher auch auf das proximale Kolon einen erregenden Einfluß aus. Das Entericsystem schließlich ist ein jedenfalls rein motorisches, dessen Isolierung natürlich nicht möglich ist.

Der Vagustonus scheint es nun bei der Bleivergiftung auch nach Meyer und Gottlieb (20) zu sein, der zu überwiegender Geltung kommt. Dies kann nun auf zwei Arten verursacht sein. Entweder durch direkte Erregung oder sekundär, durch Schädigung und Lähmung der Antagonisten. Mikroskopische Untersuchungen habe ich nicht angestellt, da sie die Arbeit zu weitläufig gemacht hätten und zudem die Technik außerordentliche Schwierigkeiten bietet. Ich glaube aber, daß man sich bei der Frage der Nervenschädigung auf die ziemlich übereinstimmenden Resultate früherer Forschung stützen

darf, die, wie oben gezeigt (Maier, Mosse, Anino), Sklerosierung der nervösen Apparate des Darmes selbst, ja sogar noch selbst außerhalb gelegener Ganglien, z. B. des Ganglion coeliacum, zutage förderte. Wenn wir diese Resultate übernehmen, so bleibt also nach Schädigung des Entericsystems und teilweiser Schädigung des sympathischen Apparates eine überwiegende Einwirkung des Vagus Es scheint mir, daß die Befunde, die die Durchleuchtungen lieferten, mit dieser eben geäußerten Annahme in Einklang zu bringen sind. Der aufgehobene Tonus, d. h. die Erschlaffung des Dünndarms, stellt sich wohl als Folgeerscheinung der Schädigung des Entericsystems dar, während die vermehrte fortlaufende Peristaltik des Dünndarms, die Meyer und Gottlieb in ihrer Hypothese forderten, auf den überwiegenden Einfluß des Vagus zurückzuführen sein dürfte. Dieser vorherrschende Vagustonus ist es auch, der die auftretenden, nicht sehr starken Obstipationen verursachte. Die von G. Boehm (a. a. O.) ausgesprochene Vermutung, daß durch Degeneration der sympathischen Ganglien und dadurch bedingte Unterbrechung der sympathischen Leitung zum Darm, der Einfluß des Vagus auf den Darm die Oberhand gewinnt und auf diese Weise die den tabischen Darmkrisen so ähnlichen Schmerzanfälle bei chronischer Bleivergiftung zustande kommen, hat sich also bestätigt. Die beiden, im Schmerzanfall gemachten Beobachtungen, bei denen der Dünndarm maximal kontrahiert gefunden wurde, lassen sich dahingehend auffassen, daß der Dünndarm, der ja auch sonst immer stärker als der Dickdarm betroffen wurde, in diesen Fällen unter einer besonders intensiven Vaguswirkung stand.

Diese Folgerung ist wohl auch deshalb plausibel, weil der Einfluß des Vagus auf den Dünndarm an und für sich als mächtiger bekannt ist, als der auf den Dickdarm.

Die vorliegenden Untersuchungen wurden auf Veranlassung und unter Leitung von Herrn Privatdozenten Dr. G. Boehm ausgeführt. Ich spreche ihm auch an dieser Stelle meinen besten Dank aus.

Literatur.

1. Anino, B., Avvelenamento cronico da piombo. Arch. ital. di clin. Med. XXXII, 1893. — 2. Blum, Medizinisches über die Bleivergiftung. Deutsche med. Wochenschrift 1912. — 3. Boehm, G., Über den Einfluß des Nervus sympathicus und anderer autonomer Nerven auf die Bewegungen des Dickdarms. Archiv f. experiment. Path. u. Pharm. 1913. — 4. Derselbe, Über den Einfluß des Nervus vagus auf den Dickdarm. Münchner med. Wochenschrift 1912. — 5. Cannon, W. B., The Mechanical Factors of Digestion. London, Edward Arnold, 1911. — 6. Cohnheim, O., Physiologie der Verdauung und Aufsaugung. Nagels Handb. d. Phys. 1906. — 7. Courtade und Guyon, Compt. rend. de la



Fig. 8.

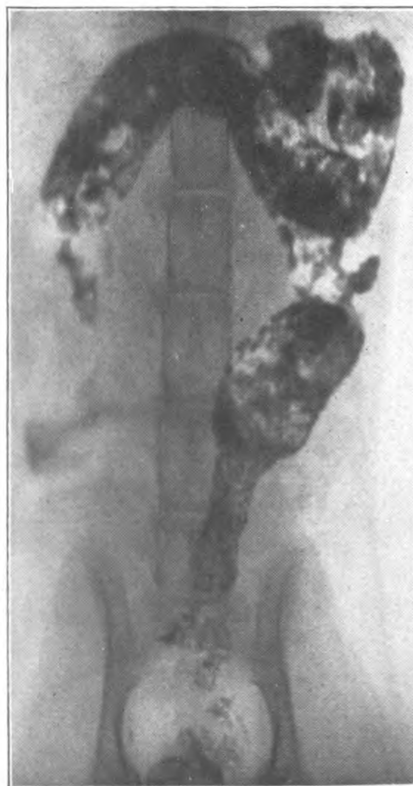


Fig. 9.



Fig. 10.



Fig. 30.

Société de biologie 1896. — 8. Ehrmann, Wiener med. Jahrbücher 1885. — 9. Erlenmeyer, E., Studien über den Mechanismus der chronischen Bleivergiftung. Verhandlungen des deutschen Kongresses der inneren Medizin 1913. — 10. Eulenburg und Guttmann, Pathologie des Sympathikus auf phys. Grundlage. Hirschwald, Berlin 1873. — 11. Harnack, E., Über die Wirkung des Bleies auf den tierischen Organismus. Archiv f. experiment. Path. u. Pharmakol., Leipzig 1878. — 12. Hertz, Constipation and Allied Intestinal Disorders. London 1909. — 13. Heubel, Pathogenese und Symptome der chronischen Bleivergiftung. Zentralblatt f. d. med. Wissenschaften 1871. — 14. Klee, Ph., Der Einfluß der Vagusreizung auf die Magen-Darmbewegungen und auf die Weiterbeförderung des Magen-Darminhalts. Röntgenversuche an der Rückenmarkskatze. Kongreß für innere Medizin, Wiesbaden 1912. — 15. Kunkel, Handbuch der Toxikologie. — 16. Langley, Das sympathische und verwandte nervöse System der Wirbeltiere. Ergeb. Physiol. II. — 17. Magnus, R., Die experimentellen Grundlagen der Röntgenuntersuchung des Magen-Darmkanals. Verhandlungen des deutschen Kongresses für innere Medizin, Wiesbaden 1912. — 18. Maier, R., Experimentelle Studien über Bleivergiftung. Virchows Archiv Bd. 90, 1882. — 19. Maier, R. und Kußmaul, A., Zur path. Anatomie d. chron. Saturnismus. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1872. — 20. Meyer und Gottlieb, Experimentelle Pharmakologie. Urban und Schwarzenberg 1911. — 21. Mosse, M., Zur Kenntnis der experimentellen Bleikolik. Zeitschrift f. klin. Med. 1903. — 22. Müller, Joh., Handbuch der Physiologie des Menschen. Koblenz 1838. — 23. Naunyn, B., Handbuch der Intoxikationen, in Ziemssens Spez. Path. und Ther. Leipzig, Vogel. — 24. Pflüger, Über das Hemmungsnervensystem. Berlin 1857. — 25. Romberg, Lehrbuch der Nervenkrankheiten des Menschen. Berlin 1840. — 26. Schaffer, K., Über Veränderungen der Nervenzellen bei experimenteller chron. Blei-, Arsen- und Antimonvergiftung. Ungar. Arch. f. Med. 1893. — 27. Starling, Überblick über den gegenwärtigen Stand der Kenntnisse über die Bewegung und Innervation des Verdauungskanals. Ergeb. Physiol. I. — 28. Straub, W., Über chronische Vergiftungen, speziell die chronische Bleivergiftung. Deutsche med. Wochenschrift 1911. — 29. Derselbe, Gift und Krankheit nach Beobachtungen an experimenteller chronischer Bleivergiftung. Münchner med. Wochenschrift 1914. — 30. Tanquerel des Planches, Die gesamten Bleikrankheiten. Deutsch von Frankenberg 1842. — 31. Tigerstedt, R., Lehrbuch der Physiologie des Menschen. Leipzig 1909. — 32. Derselbe, Handbuch der physiologischen Methodik. Leipzig, Hirzel, 1911.

XXI.

Zur Wirkung intern gereichten Jods auf die Hoden.

Von

Stabsarzt a. D. Dr. Grumme (Fohrde).

(Mit 1 Figur.)

Der Einfluß des medikamentösen Jod auf die Geschlechtsdrüsen ist noch nicht klargestellt. Hufeland hat zuerst die Vermutung ausgesprochen, daß die Hoden durch Jodkuren atrophieren könnten. Diese Angabe ist in die Lehrbücher übergegangen. Es wird behauptet, chronische Jodverabreichung führe zu Atrophie der Hoden und dadurch bedingter Impotenz. Beweise hierfür werden jedoch nicht gebracht. Auf dem Chirurgenkongreß 1913 sagte Friedrich (Königsberg), daß durch monatelange Joddarreichung bei Kindern Hodenatrophie mit völliger, dauernder Sterilität eintreten kann. Erst in der nun folgenden Zeit setzten, so weit ich die Literatur übersehen kann, experimentelle Untersuchungen dieser wichtigen Frage ein.

Loeb und Zöppritz berichteten über »die Beeinflussung der Fortpflanzungsfähigkeit durch Jod«[1]). Sie verfütterten an weiße Mäuse, und zwar männliche und weibliche Tiere, in Kuchen verbacken jodfettsaures Kalziumsalz in Dosen, die unterhalb sonstiger Giftwirkung lagen, und erzielten dadurch vorübergehende Sterilität bei erhaltener Facultas coeundi. Gravide weibliche Tiere abortierten. Die histologische Untersuchung der Ovarien »gab keine Anhaltspunkte für eine Schädigung durch Jod«. Hodenbefunde sind nicht vermerkt. Die Autoren stellen es als fraglich hin, ob es sich um eine direkte Jodwirkung oder etwa um eine Schilddrüsenwirkung handelt.

Adler[2]) spritzte männlichen Kaninchen Jod unter die Haut, und zwar in Form von Lugolscher Lösung, Jodvasogen, Jodeiweiß (Peptonum jodatum), Jodipin und Jodkalilösung. Er erzielte fast durchweg Sterilität, die bei Jodkali einige Tage, sonst einige Wochen oder Monate nach dem Aussetzen des Jod behoben war. Auch fanden

1) Deutsche medizinische Wochenschrift 1914, Nr. 25.

2) »Über Jodschädigungen der Hoden«, Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie Bd. 75, S. 362—390.

sich, abgesehen von den mit Jodkali behandelten Fällen, stets entsprechende makroskopische und mikroskopische Veränderungen der Hoden (Verkleinerung der Hoden, Zugrundegehen der samenbildenden Zellen). Während nach ziemlich großen Jodmengen, in Form von Jodkali injiziert, Hodenschwund ausblieb und unversehrte Spermatozoen leicht nachgewiesen wurden, fanden sich in wiederholten Versuchen bereits nach 2 g Jod als Jodeiweiß (sowie Lugolsche Lösung oder Jodvasogen) binnen 7—8 Tagen eingespritzt, die Hoden um das Vier- bis Fünffache (bis auf Kaffeebohnengröße) verkleinert und keine Spur von Spermatozoen mehr vorhanden. Adler hält eine direkte Jodwirkung für vorliegend.

Majerus[1]), der Adlers Angaben nachprüfte, indem er Kaninchen Jodvasogen und Ratten Jodpepton injizierte, konnte die Adlerschen Befunde (völlige Hodenatrophie und Azoospermie) nur vereinzelt bestätigen und meint, daß die individuelle Reaktionsfähigkeit der Tiere auf Jod, auch innerhalb derselben Gattung, eine verschiedene sei.

Ich begann, noch ehe mir die Arbeit von Majerus bekannt war, mit einer Wiederholung der Versuche Adlers an Kaninchen. Während aber Adler seinen Versuchstieren das Jod injizierte, was in der menschlichen Therapie nicht üblich ist, verfütterte ich Jod, zunächst Jodeiweiß. Aus äußeren Gründen (vgl. Schlußabsatz) mußte ich meine Fütterungsversuche nach einiger Zeit unterbrechen, entschloß mich aber zur Veröffentlichung des bisherigen Teilergebnisses, weil das Jodeiweiß auch von Majerus eingespritzt wurde, so daß ich als erster Jodeiweiß zwecks Beobachtung der Hodenbeeinflussung verfütterte.

Versuchsanordnung.

Da der mikroskopische Hodenbefund bei Adler und Majerus dem makroskopischen stets entsprach, da ferner die beschriebene Hodenatrophie (vier- bis fünffache Verkleinerung) so ausgesprochen war, daß sie dem tastenden Finger und dem Auge leicht zugänglich und ein Übersehen unmöglich war, durfte ich mich zunächst, der Einfachheit halber, auf die äußere Betrachtung der Hoden beschränken. Erst nach eventueller Atrophie beabsichtigte ich mikroskopische Untersuchung.

Das von Adler (und Majerus) als Jodeiweiß benutzte Jodpepton zu beschaffen gelang mir nicht. Ich benutzte zu meinen Versuchen Jodtropon.

1) Zentralblatt für allgem. Pathologie und patholog. Anatomie Bd. 26, Nr. 2.

Wie ich bereits in früheren Versuchen festgestellt habe, gelingt es, Kaninchen Arzneien beizubringen am besten in Kleiebrei, den die Tiere gern fressen und auch gut vertragen, so lange er nicht zu wasserreich ist. Ich zerstieß also die Jodtropontabletten im Mörser zu Pulver, mischte dies gleichmäßig mit der Kleie und verarbeitete das Gemenge mit möglichst wenig Wasser zu einer knetbaren Masse. Verluste sind bei diesen Versuchen sehr gering, jedenfalls viel geringer, als wenn man die Arzneien in Brotkrume hineindrückt. Der Sicherheit halber nahm ich stets etwas mehr Jod (5—10%) als ich in Rechnung setzte.

Zu den Versuchen wählte ich zwei ausgewachsene, geschlechtsreife Kaninchenböcke im Gewicht von 2200 bzw. 2300 g. Die Hoden, welche von den Tieren bei der Untersuchung (willkürlich oder reflektorisch?) in die Bauchhöhle zurückgezogen werden und nach Streichen der Bauchdecken wieder hervortreten, hatten eine Länge von $4^1/_2$ bzw. 5 cm bei einer Dicke von $^1/_2$—1 cm.



Die beiden Tiere, welche in getrennten Ställen gehalten wurden, erhielten gleiches Futter, Heu, Kartoffeln, Rüben und Kleiebrei, mit dem einen Unterschiede, daß nur das eine (A) im Kleiebrei Jodtropon bekam, das andere (B), welches zur Kontrolle diente, nicht.

Verlauf der Jodfütterung des Tieres A.

Erste Jodfütterung.

8. III. 1915.	5 Tabletten Jodtropon gefressen . . .	= 0,25 g Jod.
9. III. 1915.	6 (+ $^1/_2$)[1]) Tabletten Jodtropon gefressen	= 0,3 » »
10. III. 1915.	Desgleichen	= 0,3 » »
11. III. 1915.	»	= 0,3 » »
12. III. 1915.	»	= 0,3 » »
13. III. 1915.	»	= 0,3 » »
14. III. 1915.	»	= 0.3 » »
15. III. 1915.	4 (+ $^1/_2$) Tabletten Jodtropon gefressen	= 0,2 » »
	in Summa in 8 Tagen	= 2,25 g Jod.

Befund: Die Hoden haben unverändert die alte Größe, auch bei wiederholten Untersuchungen an den folgenden Tagen.

1) Die Zahlen in Klammern bedeuten die dem Kleiebrei überzählig beigemengten Jodmengen, die ich als gefressen nicht in Rechnung setze. Diese Maßnahme ist notwendig, weil Spuren des Breies nach dem Fressen noch am Futtergefäß hängen, also verloren gehen.

Zweite Jodfütterung.

22. III. 1915.	8 (+ 1/2) Tabletten Jodtropon gefressen	= 0,4	g	Jod.
23. III. 1915.	9 (+ 1/2) » » »	= 0,45	»	»
24. III. 1915.	Desgleichen	= 0,45	»	»
25. III. 1915.	»	= 0,45	»	»
26. III. 1915.	9 (+ 1) Tabletten Jodtropon gefressen	= 0,45	»	»
27. III. 1915.	Desgleichen	= 0,45	»	»
28. III. 1915.	»	= 0,45	»	»
29. III. 1915.	»	= 0,45	»	»
30. III. 1915.	»	= 0,45	»	»
31. III. 1915.	10 (+ 1) Tabletten Jodtropon gefressen	= 0,5	»	»
1. IV. 1915.	Desgleichen	= 0,5	»	»
2. IV. 1915.	»	= 0,5	»	»
3. IV. 1915.	8 Tabletten Jodtropon gefressen . . . . (NB. ein Fünftel des mit 10 (+ 1) Tabletten angesetzten Kleiebreies blieb übrig)	= 0,4	»	»
	in Summa in 12 Tagen	= 5,9	g	Jod.

Befund: Die Hoden sind und bleiben in ihrer Größe durchaus unverändert.

Dritte Jodfütterung.

15. IV. 1915.	20 (+ 2) Tabletten Jodtropon gefressen	= 1,0	g	Jod.
16. IV. 1915.	Desgleichen	= 1,0	»	»
17. IV. 1915.	»	= 1,0	»	»
18. IV. 1915.	»	= 1,0	»	»
19. IV. 1915.	»	= 1,0	»	»
20 IV. 1915.	»	= 1,0	»	»
21. IV. 1915.	»	= 1,0	»	»
22. IV. 1915.	»	= 1,0	»	»
23. IV. 1915.	»	= 1,0	»	»
24. IV. 1915.	»	= 1,0	»	»
	in Summa in 10 Tagen	= 10,0	g	Jod.

Befund: Die große gefressene Joddosis hat nicht den geringsten Hodenschwund verursacht.

Vierte Jodfütterung.

29. IV. 1915. 50 (+ 4) Tabletten Jodtropon gefressen = 2,5 g Jod, und zwar in der kurzen Zeit von 6 1/2 Stunden.

Befund: Keine Vergiftungserscheinungen, kein Hodenschwund, obwohl pro Kilogramm Tier reichlich 1,0 g Jod gefressen wurde.

Fünfte Jodfütterung.

3. V. 1915. Vom vorgesetzten Kleiebrei mit 70 (+ 5) Tabletten Jodtropon wird ein Drittel übrig gelassen; also gefressen 45 Tabletten = 2,25 g Jod.

Befund: Tier ist gesund; die Hoden zeigen die alte Größe.

Sechste Jodfütterung.

7. V. 1915. Vom vorgesetzten Kleiebrei mit 70 (+ 5) Tabletten Jodtropon wird weniger als ein Sechstel übrig gelassen. Ich bringe ein Fünftel von 75 zerstoßenen Tabletten in Abzug. Gefressen wurden somit mindestens 60 Tabletten Jodtropon = 3,0 g Jod; das ist pro Kilogramm Tier mehr als 1,2 g Jod.

Befund: Es ergibt sich keine Änderung am Versuchstier.

Siebente Jodfütterung.

12. V. 1915. 50 (+ 4) Tabletten Jodtropon gefressen = 2,5 g Jod.

Befund: Das Tier wird noch 8 Wochen beobachtet, zeigt keinen Hodenschwund, bleibt gesund und nimmt an Gewicht zu.

Ergebnis: Kaninchenbock A hat im Zeitraum von 2 Monaten 566 (fünfhundertundsechsundsechzig) Tabletten Jodtropon à 0,05 g Jod gefressen, was 28,3 g Jodum purum entspricht. Einmal kamen auf zehn aufeinander folgende Tage 200 Tabletten = 10 g Jod. Alsdann wurden an einzelnen Tagen je 45, 50 und selbst 60 Tabletten, also bis zu 3,0 g Jod pro die gefressen. Und doch behielten die Hoden unverändert ihre Größe bei, während Adler durch Injektion von 2,0 g Jod als Jodpepton, auf 7—8 Tage verteilt, völlige Hodenatrophie (Größe bis zu ein Fünftel der ursprünglichen) erzielte.

Ich bin der Meinung, daß es ein Unterschied ist, ob Jod oral einverleibt oder subkutan injiziert wird. Bei Arzneien, welche der Mensch für gewöhnlich einnimmt, dürfen Tierversuche, die über die Wirkung der Arznei Aufschluß geben sollen, auf subkutane Injektion nicht beschränkt bleiben.

Als interessanter Nebenbefund ergibt sich aus meiner Jodfütterung die hohe Ungiftigkeit eines fest an Eiweiß gebundenen Jod, wie es Jodtropon ist.

Die pro Kilogramm Tier tödliche Joddosis ist in der Literatur angegeben mit 0,7 g für freies Jod, 0,83 g für Jod in Jodkali, 0,32 g für Jod in Jodival. In Sajodin und locker an Eiweiß gebundenem Jod erreicht die Gabe von 1,2 g Jod »noch nicht« die tödliche Dosis, macht aber das Tier krank. Ich verfütterte in Jodtropon bis zu 1,27 g Jod pro Kilogramm Tier, ohne daß sich irgendwelche Giftwirkung bemerkbar machte. Das Tier blieb vielmehr völlig gesund, fraß gut und entleerte normale Fäzes. Die bei oraler Verabreichung tödliche Joddosis muß im Jodtropon beträchtlich höher liegen als 1,27 g[1])

1) Die beabsichtigte und versuchte Verfütterung größerer Jodmengen gelang nicht.

pro Kilogramm. Denn diese Dosen lösten ja noch nicht die geringsten Vergiftungserscheinungen aus, sondern sind dem Versuchstier für den Augenblick und auch auf die Dauer sichtlich gut bekommen, wie schon daraus hervorgeht, daß es — ein ausgewachsenes einjähriges Tier — während der zweimonatigen Versuchszeit (bis zum 14. V.) fast $^3/_4$ Pfund (genau 350 g) und in der Folgezeit nochmals das gleiche an Gewicht zunahm. Die Versuchstiere Adlers nahmen bereits bei dessen wesentlich kleineren Jodgaben an Gewicht ab.

Gewichtstabelle.

1915	Versuchstier A			Kontrolltier B	
	Gewicht in g	Jodfütterung	Bemerkungen	Gewicht in g	Bemerkungen
4. III.	2200	8.—15. III. 2,25 g Jod	—	2300	—
15. III.	2400	—	16. und 17. III. krank 1)	2500	—
18. III.	2250	—	—	—	—
21. III.	2400	—	—	2550	—
31. III.	2450	24. III.—3. IV. 5,9 g Jod	—	2550	—
4. IV.	2400	—	4. und 5. IV. geringe Freßlust 2)	2500	4. und 5. IV. herabgesetzte Freßlust 2)
6. IV.	2250	—	—	2450	—
10. IV.	2350	15.—24. IV. 10,0 g Jod	—	2500	—
25. IV.	2450	29. IV. 2,5 g Jod	—	2500	—
1. V.	2350	3. V. 2,5 g Jod	—	—	3. und 4. V. Durchfall 2)
5. V.	2350	7. V. 3,0 g Jod	—	2250	—
10. V.	2475	—	—	2300	—
14. V.	2550	—	—	2400	—
19. V.	2500	—	—	2400	—
27. V.	2550	—	—	2450	—
12. VI.	2650	—	—	2500	—
24. VI.	2800	—	—	2600	—
29. VI.	2800	—	—	2600	30. VI.—7. VII. 1,5 g Jod
10. VII.	2800	—	—	2450	—
18. VII.	2850	—	—	2350	—
31. VII.	2900	—	—	2500	—

1) Durchfall infolge etwas hohen Wassergehalts des Kleiebreies.

2) Gleiche Ursache.

Wie groß die von mir verfütterten Joddosen sind, zeigt die — dem Gewicht entsprechende — Umrechnung auf den Menschen. Wenn ein Kaninchen von 5 Pfund Gewicht 60 Tabletten Jodtropon verträgt, so würde dem für einen Menschen von 140 Pfund Gewicht 1680 Tabletten entsprechen = 84 g Jodum purum, welche erst in 110 g Jodkali enthalten sind. Den von dem Versuchstier im Verlaufe von 2 Monaten gefressenen 566 Tabletten würden beim Menschen 15848 Stück bzw. 792 g Jodum purum und 1,06 kg Jodkali gleichwertig sein.

Ich habe also um das Vielfache höhere Joddosen, als in der menschlichen Therapie gebräuchlich, verfüttert, ohne Hodenschwund zu erzielen.

Der Krieg zwang mich, die Versuche abzubrechen, nachdem ich noch begonnen hatte, ein weiteres Kaninchen mit Jodeigon zu füttern. Infolge der Beschlagnahme der Futtermittel konnte ich für Kaninchen Kleie nicht mehr erhalten. Ohne Kleie aber war die Jodfütterung nicht möglich.

Zu geeigneter Zeit beabsichtige ich, die Versuche wieder aufzunehmen und, nach dem Vorgang von Loeb und Zöppritz bei Mäusen, auch die Fortpflanzungsfähigkeit der Kaninchen bei ausgedehnter Jodfütterung mit verschiedenen Jodpräparaten in den Kreis meiner Betrachtungen zu ziehen.

XXII.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Berlin.

Zur Frage der Gewöhnung an Arsenik.

Von

Dr. **Georg Joachimoglu,**

Assistent am Institut.

(Mit 1 Figur.)

Es unterliegt keinem Zweifel, daß durch stomachale Darreichung kleiner Mengen arseniger Säure in fester Form sowohl beim Menschen wie auch bei Tieren ein Zustand der Toleranz gegen dieses Gift hervorgerufen wird. Diese Toleranz oder Gewöhnung tritt nach den bisherigen Erfahrungen nur in Erscheinung, wenn die arsenige Säure per os zugeführt wird. Eine Gewöhnung an Arsen bei parenteraler Zufuhr, ist nicht bekannt geworden. Brouardel[1]) gibt an, daß bei Meerschweinchen, die Arsen subkutan erhalten hatten, eine Gewöhnung nicht zu erzielen war. Bei innerlicher Darreichung gelang es ihm dagegen die Tiere an tödliche Dosen zu gewöhnen.

Man könnte geneigt sein, die Arsengewöhnung mit den Vorgängen der Immunität in Parallele zu setzen. Tatsächlich besteht indessen zwischen diesen zwei Vorgängen keine Analogie, und die Theorien, die zur Erklärung der Immunitätsvorgänge aufgestellt sind, können unmöglich auf die Arsengewöhnung bezogen werden. Es muß darauf hingewiesen werden, weil von französischer Seite die Ansicht vertreten wird, »das Serum von Tieren, welche gegen Arsen immunisiert sind, vermöge sowohl immunisierende wie antitoxische Eigenschaften gegen eine sonst in 48 Stunden sicher tötende Giftdosis zu verleihen.«

1) G. Brouardel, Etude sur l'Arsenicisme. Paris 1897, S. 29.

(Metschnikoff[1])). Die Versuche von Besredka, auf die sich diese Ansicht gründen soll, sind von Morishima[2]) widerlegt worden.

Über das Schicksal des Arsens im Organismus sind wir durch Untersuchungen von A. Heffter[3]) unterrichtet. Wir wissen, daß das per os in Form von Arsentrioxyd zugeführte Arsen zum großen Teil in den Fäzes wiedererscheint, während ein geringerer Teil im Harn ausgeschieden wird.

Es war nun eigentlich selbstverständlich, daß die im Urin erscheinende, an sich geringe Arsenmenge proportional ist der per os zugeführten, was Hausmann[4]) auch experimentell nachgewiesen hat, bis Cloetta[5]) bei einem an sehr hohe Arsenikdosen gewöhnten Hund den merkwürdigen Befund erheben konnte, daß bei fortschreitender Gewöhnung die Menge des im Harn gefundenen Arsens abnimmt. Er fand im Urin des Hundes bei einer Tagesdosis von 25 mg Arsentrioxyd 5 mg Arsentrioxyd, dagegen nach 4 Wochen, wo das Tier täglich 100 mg Arsentrioxyd erhielt, nur 2,3 mg. Aus diesem Befund zieht der genannte Autor den Schluß, »daß trotz der Steigerung von 25 mg auf 100 mg die Ausscheidung im Urin nicht prozentualiter angestiegen, sondern zurückgegangen ist«. Es wird dabei nicht berücksichtigt, daß der Hund die Dosis von 25 mg in gelöster Form, während er die Dosis von 100 mg in Pulverform erhielt. Die gelöste arsenige Säure wird selbstverständlich schneller und leichter resorbiert als die pulverförmige, so daß zunächst dieser Befund leicht erklärlich ist. Aber Cloetta fand bei demselben Tier weiter, daß die durch den Harn ausgeschiedene Arsenmenge der in Pulverform verabreichten arsenigen Säure bei einer Tagesdosis von 500 mg. 19,3 mg As_2O_3 betrug, nach 3 Monaten dagegen bei derselben Dosis nur 9,7 mg As_2O_3, um schließlich bei der höchsten Dosis, die erreicht wurde, von 2,5 g arseniger Säure, nur 6,2 mg zu betragen. Diese Befunde dienten zur Aufstellung einer Theorie der Gewöhnung an Arsenik, wonach diese Erscheinung auf einer verminderten Resorption des Arsens im Darmkanal beruht. Die Darmschleimhaut wird all-

1) E. Metschnikoff, Immunität bei Infektionskrankheiten. Jena 1912, S. 313.

2) K. Morishima, Arch. intern. de Pharmacodynamie et de Thérapie Bd. 7, S. 65 (1900).

3) A. Heffter, Das Verhalten des Arseniks im Organismus. Verh. d. Ges. Deutscher Naturf. u. Ärzte. München 1899, 2. Teil, 2. Hälfte, S. 50.

4) W. Hausmann, Zur Kenntnis der Arsengewöhnung. Pflügers Arch. Bd. 113, S. 327 (1906).

5) M. Cloetta, Über die Ursache der Angewöhnung an Arsenik. Dieses Archiv Bd. 54, S. 196 (1906).

mählich schwer durchlässig, der Körper nimmt weniger Arsen auf und schützt sich auf diese Weise gegen die letalen Dosen, die ihm beigebracht werden. Demnach wäre die Arsengewöhnung eine lokale Gewöhnung des Darmes in dem Sinne, daß die Darmschleimhaut weniger Arsen passieren ließe. Diese Theorie wurde weiter durch die Tatsache gestützt, daß der betreffende Hund, der die kolossale Dosis von 2,5 g arseniger Säure per os vertrug, nach subkutaner Applikation von 40 mg arseniger Säure innerhalb 5 Stunden ad exitum kam.

Gegen die Cloettaschen Versuche ist zunächst der Einwand berechtigt, daß die Ausscheidungswerte sich auf den innerhalb von 3 Tagen gesammelten Urin beziehen. Die Arsenausscheidung kann aber unter Umständen erheblich schwanken; so hat Heffter[1]) bei einem Hund, der arsenige Säure per os bekommen hatte, im Harn von 3 Tagen überhaupt keine quantitativ bestimmbaren Mengen nachweisen können. Es muß deshalb verlangt werden, daß man den Harn einer längeren Periode untersucht, wenn man den Fehler, der in den Tagesschwankungen liegt, eliminieren will. Um die Verminderung der Resorption des Arseniks vom Darmkanal aus sicher zu beweisen, wäre vor allem eine Bestimmung der mit dem Kot unresorbiert abgehenden Arsenmengen vorzunehmen gewesen. Da von dem wirklich in das Blut übergehenden Gift ein nicht unerheblicher Teil in den Zellen verschiedener Gewebe gespeichert und erst allmählich abgestoßen wird, so kann die Menge des im Harn ausgeschiedenen Arseniks keine genaue Vorstellung von der wirklich resorbierten Menge verschaffen. Freilich darf auch die im Kot wiedergefundene Menge nicht ausschließlich auf nicht resorbiertes Arsen bezogen werden, da schon vor längerer Zeit mehrere Forscher (Boehm und Unterberger[2]), Lesser[3]), Vrijens[4])) festgestellt haben, daß die Darmschleimhaut auch als Ausscheidungsorgan fungiert. Indessen ist nach Heffter (a. a. O.) die Menge, die auf diesem Wege den Körper verläßt, sehr gering, 3—4% des subkutan beigebrachten Arsens, so daß sie getrost vernachlässigt werden darf. Leider hat Cloetta nur einmal eine Bestimmung des Arsens in den Fäzes vorgenommen, und zwar zu der Zeit, wo der erwähnte Hund 100 mg feste arsenige Säure erhielt. Er fand pro Tag in den Fäzes 112 mg arsenige Säure

1) A. Heffter, Studien über das Verhalten des Arsens im Organismus. Arch. intern. de Pharmacodynamie et de Thérapie Bd. 15, S. 95 (1905).

2) R. Boehm und S. Unterberger, Dieses Archiv Bd. 2, S. 89 (1874).

3) A. Lesser, Virchows Arch. Bd. 74, S. 125 (1878).

4) A. Vrijens, Arch. de Physiologie norm. et path. 1881, S. 780.

also 12 mg mehr als überhaupt der Hund bekommen hatte. Man kann diese Zahlen nur dadurch erklären, daß man annimmt, daß ein Teil des vorher im Darmkanal befindlichen Arsens mit in die Fäzes der 3 Untersuchungstage übergegangen ist[1]). Auf die Fehlerquellen, die durch die Arsenbestimmungsmethode bedingt werden können, komme ich später zurück.

Hausmann[2]) hat sich ebenfalls mit der Resorption und Ausscheidung des Arsens bei der Arsengewöhnung beschäftigt. Bei einem Hund konnte er feststellen, daß zu Beginn der Gewöhnung die Ausscheidung des Arsens fast quantitativ durch die Fäzes erfolgte. Nach 12monatiger Arsenzufuhr sank die Ausscheidung in den Fäzes und betrug schließlich 29,53 % der zugeführten Arsenmenge. Auf Grund dieses Befundes hält es Hausmann für möglich, daß das Arsen in den späteren Stadien der Gewöhnung in gepaarter, mit den gewöhnlichen Methoden nicht mehr nachweisbarer Form ausgeschieden werden könnte. An diese Möglichkeit wäre zu denken, wenn organische Arsenverbindungen existierten, bei welchen das Arsen mit den bekannten analytischen Methoden nicht nachweisbar wäre. Solche Verbindungen sind bis jetzt nicht bekannt geworden, und es ist überhaupt nicht wahrscheinlich, daß das in anorganischer Form zugeführte Arsen als organische Verbindung ausgeschieden wird. Die Angaben von Selmi[3]), daß bei Arsenzufuhr im Harn flüchtige, arsenhaltige Basen vorkommen, konnte von A. Heffter[4]) nicht bestätigt werden.

Auch die Analogie mit der Morphingewöhnung, auf die Hausmann hinweist, trifft kaum zu.

Bei dem Interesse, welches das Problem der Arsengewöhnung beansprucht, waren noch weitere Beobachtungen der Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse in verschiedenen Stadien der Gewöhnung erwünscht, und ich entschloß mich, einige Versuche in dieser Richtung zu unternehmen. Einwandfreie Resultate habe ich mir um so mehr versprechen können, als ich gelegentlich einer anderen

1) Auch in einer späteren Arbeit (dieses Archiv Bd. 64, S. 359) hat Cloetta bei einem Hund, der längere Zeit Brechweinstein erhielt, die Arsenresorption geprüft und hat bei einer Tagesdosis von 0,5 g arseniger Säure in den Fäzes 0,5424 g wiedergefunden, entsprechend 108 % der eingegebenen Menge. Es wurde hier der Kot von nur 2 Tagen untersucht.

2) W. Hausmann, Zur Kenntnis der Arsengewöhnung. Pflügers Arch. Bd. 113, S. 327 (1906).

3) Selmi, Chem. Toxikologie des Arseniks. Bericht d. d. chem. Ges. Bd. XIV, S. 118 (1881).

4) A. Heffter, a. a. O.

Untersuchung ein Verfahren der Arsenbestimmung ausarbeiten konnte, welches den bisher für derartige Versuche angewandten in mehrfacher Hinsicht überlegen ist. Es sei deshalb zunächst einiges über die Methodik gesagt.

Methodik.

Sowohl Cloetta wie auch Hausmann haben ihre Arsenbestimmungen nach dem Verfahren von E. Ludwig[1]) ausgeführt. Dieser Autor gibt folgende Vorschrift.

»Nachdem die zerkleinerten Organe mit chlorsaurem Kali behandelt und die organische Substanz, soweit als nötig, zerstört war, wurde die entstandene wässerige Lösung von dem ungelösten abfiltriert, das letztere gewaschen und aus dem erwärmten Filtrate das Arsen durch andauerndes Einleiten von Schwefelwasserstoff vollständig ausgefällt. Der auf dem Filter gesammelte und gewaschene Niederschlag wurde mit Schwefelammonium übergossen, die dadurch erhaltene Lösung auf dem Wasserbade verdampft und der Rückstand mit brauner Salpetersäure oxydiert. Für die quantitative Bestimmung des Arsens wurde alle überschüssige Salpetersäure verdampft, der Rückstand in Wasser gelöst, die filtrierte Lösung behufs Reduktion der Arsensäure mit schwefliger Säure versetzt, deren Überschuß weggekocht und hierauf aus der noch heißen, klaren und nur wenig gefärbten Lösung das Arsen vollständig ausgefällt, welches sich nun als ein nahezu reines Schwefelarsen abschied. Aus diesem wurde durch Oxydation mit brauner Salpetersäure Arsensäure erzeugt, und diese in ammoniakalischer Lösung mit Mangnesiamixtur gefällt, dabei war für ein geringes Flüssigkeitsvolumen Sorge getragen worden wegen der Löslichkeit der arsensauren Ammoniak-Magnesia. Schließlich wurde der auf einem Glaswollfilter gesammelte, mit Ammoniakflüssigkeit gewaschene und bis zum konstanten Gewichte getrocknete Niederschlag gewogen.«

Es finden sich bei Ludwig keine Beleganalysen. Cloetta, der zu 500 ccm Harn 0,1 reine arsenige Säure zugesetzt hatte, konnte nach dem Ludwigschen Verfahren 98,3 mg arsenige Säure wiederfinden. Die Bestimmung des Arsens als Magnesium-Ammonium-Arsenat weist an sich einige Nachteile auf. Erstens hat man, worauf schon Ludwig hingewiesen hat, für ein möglichst kleines Flüssigkeitsvolumen der schließlich erhaltenen Arsenlösung zu sorgen. Wenn man nun berücksichtigt, daß man es bei derartigen Versuchen mit kleinen Arsenmengen zu tun hat, so ist die Innehaltung dieser Vorschrift kaum möglich. Nach Treadwell[2]) soll die Arsensäurelösung pro 100 ccm 0,1 Arsen enthalten. Hat man nun in einem Liter Harn

---

1) E. Ludwig, Über die Verteilung des Arsens im tierischen Organismus nach Einverleibung von arseniger Säure. Med. Jahrb., herausgegeben von der k. k. Ges. der Ärzte. Wien, Jahrg. 1880, S. 467.

2) F. P. Treadwell, Lehrbuch d. anal. Chemie, 5. Aufl., Bd. 2, S. 170 (1911).

5—10 mg Arsen, so ist es kaum möglich, das Volumen der Lösung, aus der das Arsen ausgefällt werden soll, entsprechend zu veringern, weil durch die Neutralisation der Salpetersäure mit Soda die Lösung erhebliche Salzmengen enthält, die beim Eindampfen ausfallen würden. Zweitens hat man das Trocknen des erhaltenen Niederschlags zu berücksichtigen. Nach Treadwell ist die einzig zulässige Wägungsform die des Pyroarseniats, in welches der erhaltene Niederschlag durch Erhitzen auf 4—500° übergeführt wird. Man bedient sich zu diesem Zweck am zweckmäßigsten eines elektrischen Ofens. Cloetta hat offenbar bei 120° getrocknet.

Ich habe nun versucht, mit verhältnismäßig kleinen Arsenmengen nach dem Ludwigschen Verfahren eine Arsenbestimmung vorzunehmen, denn ein Gehalt von 2 pro Mille Arsenik, wie ihn Cloetta angewandt hat, kommt in Wirklichkeit im Harn niemals vor.

Analyse: 1 l Hundeharn wurde mit 5 ccm $^{n}/_{10}$ arseniger Säure versetzt. Trotz sorgfältiger Ausführung habe ich ein wenig befriedigendes Resultat bekommen. Das Gewicht des erhaltenen Niederschlags betrug: 33,9 mg $MgNH_4AsO_4 + {}^1/_2 H_2O$ [1]), entsprechend 13,35 mg As.

Berechnet: 18,74 mg As.

Gefunden: 13,35 mg As = 71,24 % der zugesetzten Arsenmenge.

Aus dem Analysenresultat ergibt es sich, daß man bei kleinen Arsenmengen mit verhältnismäßig erheblichen Verlusten zu rechnen hat. Es ist möglich, daß die Cloettaschen Befunde zum Teil durch die angewandte Arsenbestimmungsmethode bedingt sind.

Das angewandte Verfahren.

Ich habe die Organe nach Denigès zerstört. Dieses Verfahren beruht darauf, daß man die Organe oder die organische Flüssigkeit nach dem Eindampfen mit konzentrierter Salpetersäure und Schwefelsäure zerstört. Da ich die Methode in diesem Archiv [2]) bereits beschrieben habe, so soll hier nur das eigentliche Arsenbestimmungsverfahren etwas eingehender geschildert werden. Es beruht darauf, daß man aus einer Arsensäurelösung unter Anwendung eines Reduktionsmittels in einem Chlorwasserstoffstrom das Arsen quantitativ in Form von Arsentrichlorid destillieren kann [3]). Die nach der Zer-

1) Da mir ein elektrischer Ofen nicht zur Verfügung stand, so habe ich den Niederschlag bei 102° C getrocknet. Bei dieser Temperatur enthält er ½ Molekül Wasser.

2) Bd. 78, S. 2 (1915).

3) Vgl. Emil Fischer, Liebigs Ann. d. Chemie Bd. 208, S. 182 (1881).

störung erhaltene Flüssigkeit wird in einen Messkolben übergeführt und ein aliquoter Teil zur Arsenbestimmung benutzt. Die Flüssigkeit wird in einer Porzellanschale zunächst auf dem Wasserbade möglichst eingedampft, dann bringt man sie auf einen Finkener-Trockenturm und erhitzt so lange, bis keine weißen Dämpfe mehr entwickelt werden. Der Rückstand, der braun bis schwarz aussieht, wird viermal mit je 20 ccm heißen Wassers ausgespült und in einen Jena-Fraktionierkolben von 1000 ccm Inhalt gebracht. Das Ansatzrohr des Fraktionierkolbens ist etwas gebogen und führt in einen Liebigschen Kühler. Das Ende des Kühlers ist mittels eines Gummischlauches mit einem Glasrohr verbunden, das in einen Rundkolben von 1000 ccm Inhalt führt und der als Vorlage dient.

Zur Entwicklung des Chlorwasserstoffs dient eine Druckflasche, die etwa 800 ccm faßt. Sie enthält 300 ccm konzentrierte Salzsäure und der mit ihr verbundene Tropftrichter konzentrierte Schwefelsäure. Man bringt noch in den Fraktionierkolben 200 ccm konzentrierte Salzsäure und 5 g Mohrsches Salz. Nachdem man alle Verbindungen hergestellt hat, die selbstverständlich luftdicht sein müssen, läßt man aus dem Tropftrichter 30 bis 40 Tropfen in der Minute auf die konzentrierte Salzsäure fallen und erhitzt den Fraktionierkolben direkt mit einer ziemlich großen Flamme. Man hat darauf zu achten, daß die Tropfenzahl aus dem Tropftrichter nicht nachläßt, weil sonst das in der Vorlage sich befindende Wasser zurücksteigt. Man kann dies auch dadurch verhindern, daß man an das Ende des Glasrohres einen gestielten Schwimmer anbringt, der als Rückschlagventil funktioniert. Die Vorlage enthält 100 ccm Wasser und wird mit einer Kältemischung gekühlt. Man destilliert so lange, bis der Inhalt des Fraktionierkolbens 30 ccm beträgt. Man ist dann sicher, daß alles Arsen sich in der Vorlage befindet. Beim Unterbrechen der Destillation ist es zweckmäßig, den Schlauch, der die Druckflasche mit dem Fraktionierkolben verbindet, in der Nähe desselben einfach mit einer Schere durchzuschneiden und erst dann die Flamme zu entfernen. Die Anordnung bei der Destillation zeigt Figur 1. Hat man genügend zerstört, so erhält man ein fast farbloses Destillat. Man führt es in einen Erlenmeyer-Kolben über, verdünnt möglichst mit Wasser und leitet eine Stnnde lang einen lebhaften Schwefelwasserstrom durch. Das erhaltene Arsentrisulfid wird durch einen gewogenen Goochtiegel filtriert und mit Wasser so lange ausgewaschen, bis das Filtrat mit Silbernitrat nicht reagiert. Das Filtrat soll farblos und klar sein; ist es trübe, so weist das darauf hin, daß die Zerstörung nicht genügend gewesen ist.

Schließlich wird das Arsentrisulfid mit Alkohol und mit etwas Äther gewaschen und 20 Minuten lang in einem Trockenschrank bei 105° getrocknet.

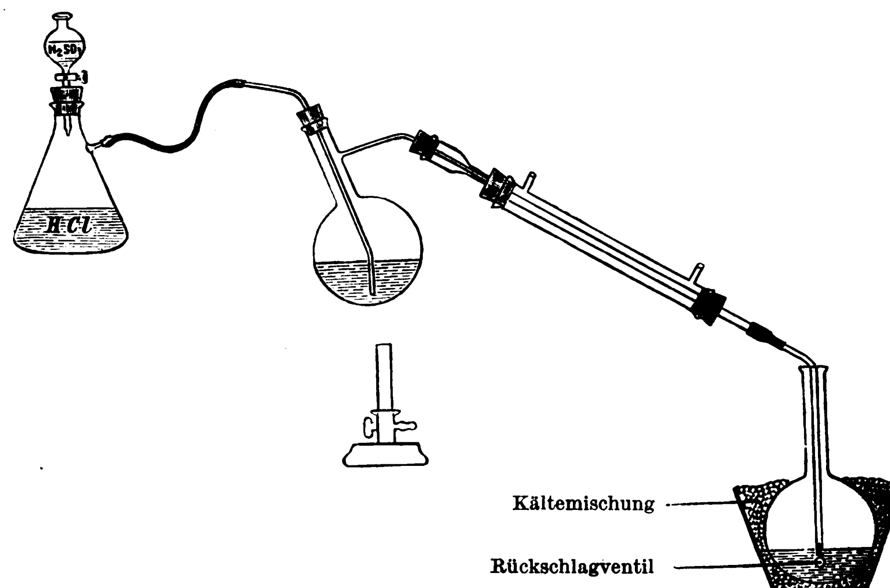


Fig. 1. Apparat für die Destillation des Arsens.

Beleganalysen.

1. Analyse:

2 l Menschenharn + 15 ccm $^n/_{10}$ arseniger Säure lieferten 91,6 mg As_2S_3.
Berechnet: 56,22 mg As.
Gefunden: 55,8 mg As = 99,25 % der zugesetzten Arsenmenge.

2. Analyse:

Dieselbe Menge Urin + 10 ccm $^n/_{10}$ arseniger Säure lieferten 60,2 mg As_2S_3.
Berechnet: 37,48 mg As.
Gefunden: 36,67 mg As = 97,84 % der zugesetzten Arsenmenge.

3. Analyse:

1 l Hundeharn + 5 ccm $^n/_{10}$ arseniger Säure lieferten 31,3 mg As_2S_3.
Berechnet: 18,74 mg As.
Gefunden: 19,06 mg As = 101,7 % der zugesetzten Arsenmenge.

4. Analyse:

1 l Hundeharn + 2,0 ccm $^n/_{10}$ arseniger Säure lieferten 11,8 mg As_2S_3.
Berechnet: 7,496 mg As.
Gefunden: 7,187 mg As = 95,88 % der zugesetzten Arsenmenge.

Dieses Verfahren liefert, wie aus den Beleganalysen hervorgeht, auch bei kleinen Mengen ausgezeichnete Resultate. In der Ausführung ist es viel einfacher als das Ludwigsche. Immerhin erfordert es sorgfältige Ausführung. Um jedoch vor jedem Irrtum geschützt zu sein, sind in den nachstehenden Versuchen stets Doppelanalysen ausgeführt worden, aus denen das Mittel genommen wurde.

Tierversuche.

Zu den Gewöhnungsversuchen sind im ganzen vier Hunde benutzt worden, von denen sich indessen nur zwei als brauchbar erwiesen. Von den beiden anderen reagierte der eine schon auf die Anfangsdose von 10 mg mit Erbrechen, der andere erkrankte, als die tägliche Dosis auf 50 mg arsenige Säure innerhalb von 14 Wochen gesteigert worden war. Da die Hunde sämtlich gesunde, wohlgenährte Tiere waren, mit demselben Futter (gekochter Reis, Fleisch und Knochen) genährt und unter denselben äußeren Bedingungen gehalten wurden, so können hier nur Unterschiede der individuellen Empfindlichkeit gegenüber der Arsenwirkung in Betracht kommen, auf deren Bestehen schon Hausmann mehrfach hingewiesen hat. Cloetta konnte bei seinem Versuchstier bei täglicher Verabreichung die erstaunlich hohe Gewöhnungsstufe von 0,414 g pro Kilo erreichen, ohne daß Vergiftungserscheinungen auftraten. Hausmanns Hund vertrug bei zweimal wöchentlicher Darreichung 0,06 g pro Kilo. Eine ungefähr gleich große tägliche Gabe (0,056 g pro Kilo) konnte ich dem Hund I nach 6monatiger Gewöhnung einige Wochen lang täglich zuführen, ehe Krankheitserscheinungen auftraten. Bei dem Hunde II wurde ein wesentlich geringerer Grad der Gewöhnung erreicht (0,025 g pro Kilo), obwohl hier mit der Steigerung der täglichen Gaben viel langsamer vorgegangen wurde, so daß diese Menge erst nach fast 13monatiger Vorbereitung erreicht wurde. Auch diese Beobachtungen zeigen deutlich individuelle Unterschiede der Empfindlichkeit gegenüber dem Gifte.

Den Tieren wurden die abgewogenen Mengen gepulverter arseniger Säure (Kahlbaum, »Zur Analyse mit Garantieschein«), in Hackfleisch eingehüllt, jeden Morgen verabreicht. Zu Beginn des Versuches wurden sie einige Zeit beobachtet und der Urin einer chemischen Prüfung auf pathologische Bestandteile unterzogen. Zu den Zeiten, wo eine Bestimmung von Arsen in Harn und Kot stattfinden sollte, wurde das Tier eine Woche lang (in einem Versuch zwei Wochen) im Stoffwechselkäfig gehalten, Urin und Fäzes jeden Vormittag vor der Arsenzufuhr gesammelt.

Hund I

erhielt vom 22. bis 28. Juli täglich 10 mg, 28. Juli bis 2. August 15 mg, 2. bis 10. August 20 mg, 10. bis 17. August 30 mg, 17. August bis 3. September 30 mg, 4. September bis 7. Oktober 35 mg, 7. Oktober bis 8. November 40 mg, 8. bis 13. November 45 mg, 12. bis 18. November 50 mg, 18. bis 24. November 60 mg, 24. bis 30. November 70 mg, 1. bis 8. Dezember 80 mg, 8. bis 15. Dezember 90 mg, 15. bis 22. Dezember 120 mg, 22. bis 29. Dezember 150 mg, 29. Dezember bis 5. Januar 200 mg, 5. bis 12. Januar 250 mg, 12. bis 19. Januar 300 mg, 19. bis 26. Januar 350 mg, 28. Januar bis 22. Februar 400 mg arsenige Säure, entsprechend pro Kilo Körpergewicht (7,1 kg) 0,056 As_2O_3.

Der Hund war bis zu diesem Tage vollkommen gesund. Das Körpergewicht schwankte während der ganzen Zeit zwischen $6^1/_2$ und $7^1/_2$ kg. Am 22. Februar traten jedoch Durchfälle und Erbrechen auf, die Konjunktiven beider Augen waren stark gerötet, namentlich an den Übergangsfalten. Das Körpergewicht sank bis $5^1/_2$ kg, da der Hund keinen Appetit hatte und nur etwas Milch zu sich nahm. Der Urin enthielt Eiweiß, Hämoglobin, Gallenfarbstoff, während er früher bei wiederholten Untersuchungen niemals etwas Pathologisches aufwies. Der Zustand besserte sich auch nicht in den nächsten Tagen und obwohl das Tier kein Arsen enthielt, erbrach es wiederholt, so daß wir es am 2. März töten mußten.

Sektion: Lungen sind an einigen Stellen dunkelrot verfärbt. Das Gewebe ist überall lufthaltig. Die Schleimhaut der Trachea und der großen Bronchien weist geringe Hyperämie auf. Cor.: Die Muskulatur ist blaß und schlaff. Cruorgerinnsel in beiden Vorhöfen und Ventrikeln sowie in Carotis und Vene cava inf. und sup. Leber: ist an einigen Stellen ikterisch verfärbt. Keine Rippeneindrücke. Gewicht 187 g. Milz: ohne Besonderheiten. Nieren: Beide Nieren sind hyperämisch. Magen-Darmkanal: Die Schleimhaut des Magens ist geschwollen und weist geringe Hyperämie auf. Die Dünndarmschleimhaut zeigt in ihrer ganzen Ausdehnung, namentlich aber im oberen Dünndarm, Schwellung und Rötung der Schleimhaut. Letztere ist mit einer durchsichtigen Schleimschicht bedeckt. Dickdarmschleimhaut ebenfalls geschwollen, geringe Hyperämie. Gehirn: ohne Besonderheiten.

Die mikroskopische Untersuchung der Organe hat in dankenswerter Weise Herr Prof. v. Hansemann ausgeführt und uns darüber folgendes mitgeteilt.

»Die mikroskopische Untersuchung erweist außerordentlich geringe Abweichungen vom Normalen. Speziell ist zu erwähnen, daß im ganzen Magen-Darmtraktus — es wurden besonders und getrennt untersucht: Magen, Duodenum, mehrere Partien des Dünn- und Dickdarms — degene-

rative Erscheinungen überhaupt nicht vorhanden sind. Die Kerne der Epithelien sind überall vollkommen erhalten. Auch finden sich nirgends Erscheinungen von Infiltrationen oder sonstigen entzündlichen Veränderungen. Der Fettkörnchengehalt der Epithelien ist im ganzen Duodenum und Dünndarm minimal. Im Dickdarm sind an der Basis der Zellen der Lieberkühnschen Krypten etwas zahlreiche Fettkörnchen sichtbar, was aber einem normalen Zustand entsprechen dürfte. Nur im Magen besteht eine stärkere Fettanhäufung der Epithelien, die über das gewöhnliche Maß hinausgeht. Sie beschränkt sich ausschließlich auf die sekretorischen Abschnitte der Drüsen, sowohl im Fundus wie im Pylorusteil, während die Ausführungsgänge und die oberen Deckepithelien vollständig frei davon sind. Da aber auch hier die Kerne und die Form der Zellen überall intakt sind, so handelt es sich auch hier nicht um einen degenerativen, sondern nur um einen infiltrativen Prozeß.

Was die Niere betrifft, so ist bei gewöhnlicher Färbung mit Hämatoxylin-Eosin zu bemerken, daß sich in den gewundenen Kanälchen fast durchweg durch die Härtung geronnenes Eiweiß nachweisen läßt. Diese Störung der Sekretion ist aber nirgends mit einer degenerativen Zerstörung einhergegangen. Vielmehr sieht man an denselben nur eine leichte Schwellung bei vollständig intakten Kernen. Eine Untersuchung auf den Fettgehalt der Zellen zeigt eine starke Fettinfiltration der Henleschen Schleifen. Da jedoch bei Hunden eine solche in den meisten Fällen physiologisch ist, so daß die intermediäre Zone der Hundeniere, in der bei diesen Tieren die Henleschen Schleifen gelegen sind, gewöhnlich schon makroskopisch goldgelb aussehen, so dürfte auch hier diese Fettanhäufung um so weniger auf eine Einwirkung des Arsenik zurückzuführen sein, als speziell die Zellen der Henleschen Schleifen weder eine Veränderung an den Kernen aufweisen, noch eine Schwellung. Etwas ungewöhnlich und wahrscheinlich auf die Einwirkung des Arsenik zurückzuführen ist dagegen eine fettige Infiltration einzelner Gruppen von Tubuli contorti, sowie auch der Deckepithelien der Glomerulusschlingen. Aber auch hier handelt es sich nicht um einen degenerativen Prozeß, sondern nur um einen infiltrativen.

Was endlich die Leber betrifft, so sind hier Degenerationen, Nekrosen oder dergleichen überhaupt nicht sichtbar. Die Fettanhäufung ist sogar ungewöhnlich gering und dies dürfte darauf zurückzuführen sein, daß der Hund in der letzten Zeit entweder eine fettarme Nahrung bekommen oder vielleicht das aufgenommene Fett im Darm nicht genügend verarbeitet hat, infolge der Magen-Darmstörungen. In der Leber ist allein auffällig, daß die Epithelien der kleineren Gallengänge viel Fett enthalten, ohne aber degeneriert zu sein, eine Erscheinung, die sonst nur bei übermäßiger Fettablagerung in der Leber nach sehr fettreicher Nahrung sichtbar ist. Es ist möglich, daß das ein Rest der physiologischen Fettverdauung ist. Es kann sich aber auch um eine natürliche Ausscheidung von Fett durch die Epithelien der Gallengänge handeln. Die histologische Untersuchung vermag das nicht zu entscheiden.«

Auf diesen Untersuchungsbefund werde ich später noch zurückkommen.

Während der Zeit vom 23. Oktober bis 5. November, wo der Hund täglich 40 mg arsenige Säure bekam, wurde der gesammelte Harn und die Fäzes auf Arsen untersucht.

Harn: 6080 ccm. Wurde auf dem Wasserbade in zwei Portionen eingedampft und zerstört. Die Flüssigkeiten wurden nach der Zerstörung in einem Meßkolben auf 1000 ccm aufgefüllt.

1. Bestimmung:	300 ccm	lieferten	30,1 mg	As_2S_3.
2. »	200 »	»	19,2 »	»

Demnach in 1000 ccm 59,66 mg As.

Fäzes: Die Menge der während dieser Zeit gesammelten Fäzes betrug 284 g. Sie wurden in zwei Portionen zerstört und die Flüssigkeit auf 1000 ccm aufgefüllt.

1. Bestimmung:	200 ccm	lieferten	109,3 mg	As_2S_3.
2. »	100 »	»	54,8 »	»

Demnach in 1000 ccm 332,8 mg As.

Tier bekam pro Tag 30,3 mg As. Es wurden ausgeschieden pro Tag im Harn $\frac{59,66}{13}$[1] $= 4,58$ mg As $= 15,1\,\%$ der eingeführten Menge. In den Fäzes wurden ausgeschieden $\frac{332,8}{14} = 23,77$ mg As $= 78,4\,\%$ der eingeführten Menge.

Weiter wurde während der Zeit vom 28. Januar bis 5. Februar, wo der Hund die 10fache Menge, d. h. 400 mg arsenige Säure erhielt, wieder im Stoffwechselkäfig gehalten und Arsenbestimmungen in Urin und Fäzes vorgenommen.

Harn: 3060 ccm. Nach der Zerstörung 1000 ccm Flüssigkeit.

1. Bestimmung:	100 ccm	lieferten	22,3 mg	As_2S_3.
2. »	200 »	»	44,4 »	»

Demnach in 1000 ccm 135,8 mg As.

Fäzes: Die Menge betrug 180 g, wurde in zwei Portionen zerstört, 1000 ccm Flüssigkeit.

1. Bestimmung:	50 ccm	lieferten	0,1684 g	As_2S_3.
2. »	50 »	»	0,1673 »	»

Demnach in 1000 ccm 2,044 g As.

Tier bekam pro Tag 303 mg As. Es wurden pro Tag im Urin ausgeschieden $\frac{135,8}{7} = 19,8$ mg As $= 6,5\,\%$. In den Fäzes ausgeschieden $\frac{2044}{7} = 292$ mg As $= 96,3\,\%$.

---

1) Harn vom 5. November verloren.

Die Analysenresultate stelle ich noch in folgender Tabelle zusammen:

Tabelle 1.

Eingeführte As-Menge	Die im Urin pro Tag gefundene As-Menge		Die in den Fäzes pro Tag gefundene As-Menge		Pro Tag wirklich resorbierte Menge	
	in mg As	in % der Einfuhr	in mg As	in % der Einfuhr	in mg As	in % der Einfuhr
40 mg As_2O_3 = 30,3 mg As	4,58	15,1	23,77	78,4	6,5	21,6
400 mg As_2O_3 = 303 mg As	19,8	6,5	292	96,3	11,0	3,7

Die Tabelle zeigt, daß die im Harn ausgeschiedene Arsenmenge bei entwickelter Gewöhnung nicht abgenommen, sondern eine bedeutende absolute Zunahme erfahren hat.

Indessen gibt das im Harn zur Ausscheidung gelangende Arsen nicht genau die wirklich resorbierte Menge an, da ein unbekannter Bruchteil in den Geweben festgehalten wird. Vielmehr entspricht der wirklichen Resorption die aus der Einfuhr und der im Kot enthaltenen Menge sich ergebende Differenz, wenn auch nur annähernd, da ja ein kleiner Teil des resorbierten Arsens in den Darm wieder ausgeschieden wird. Die so berechnete resorbierte Menge findet sich in den letzten beiden Stäben der Tabelle. Sie zeigen, daß mit steigender Dosis absolut mehr Arsen in den Kreislauf übergeht, wenn auch die resorbierte Menge durchaus in keinem Verhältnis steht zur Steigerung der Zufuhr.

Warum die gepulverte arsenige Säure im Darmkanal so schwer resorbierbar ist, erscheint rätselhaft, denn sie ist in einer der Alkaleszenz des Darmsaftes entsprechenden Lösung von Natriumbikarbonat gar nicht so schwer löslich. Auerbach und Pick[1]) haben gezeigt, daß die Alkaleszenz des Darmsaftes, und dasselbe gilt auch für den Pankreassaft, der Alkaleszenz einer Natriumbikarbonatlösung und nicht derjenigen einer Natiumkarbonatlösung entspricht. Eine wässerige Lösung, die in 100 ccm etwa 0,25 g $NaHCO_3$ und 0,75 g NaCl enthält, entspricht nach den Angaben der genannten Autoren am besten den natürlichen Verhältnissen. Um die Löslichkeit der arsenigen

1) F. Auerbach und H. Pick, Die Alkalität von Pankreassaft und Darmsaft lebender Hunde. Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamt Bd. 43, S. 155 (1912).

Säure zu bestimmen, wurden 200 ccm einer derartigen Lösung mit 2 g pulverförmiger arseniger Säure 8 Stunden lang bei 37° C geschüttelt und 16 Stunden lang weiter bei derselben Temperatur stehen gelassen. Es wurde dann vom ungelösten As_2O_3 filtiert und das gelöste Arsen als Arsentrisulfid gefällt und gewogen.

1. Bestimmung: 10 ccm des Filtrats liefern 89,2 mg As_2S_3.
2. Bestimmung: Dieselbe Menge liefert . . 90,3 » »

100 ccm enthielten demnach: 0,7217 g As_2O_3.

Man sieht also, daß 100 ccm Darmsaft etwa 700 mg arseniger Säure zu lösen vermögen, und es ist schwer zu erklären, warum z. B. von 40 mg eingegebenem Arsenik nur etwa 20% resorbiert werden. Unser Hund hat allerdings nicht so hohe Dosen vertragen können, wie der von Cloetta und man könnte einwenden, daß die Abnahme der Resorption sich erst bei sehr hohen Dosen zeigt. Abgesehen davon, daß Cloetta auch bei einer Dosis, die der von uns verabreichten nahe liegt, eine Abnahme der Resorption beobachtet hat, ist die Dosis von 0,4 g als eine letale anzusehen. Nach De Busscher[1]) beträgt die letale Dosis für den Hund bei Applikation per os 40 mg As_2O_3 pro Kilo Körpergewicht.

Was die Ausscheidung in den Fäzes anbelangt, so ist hier eine beständige, der Einfuhr entsprechende Zunahme zu konstatieren. Die Befunde von Hausmann konnten wir ebenfalls nicht bestätigen. Der Versuch lehrt, daß die Ausscheidung des Arsens sowohl im Urin, wie auch in den Fäzes zunimmt, sobald man dem Tier größere Dosen verabreicht. Es kann demnach keine Rede davon sein, daß die Arsengewöhnung auf einer verminderten Resorption beruht.

Hund II

erhielt vom 22. Mai bis 1. Juni täglich 5 mg, 1. bis 8. Juni 10 mg, 8. bis 14. Juni 15 mg, 14. Juni bis 12. Juli 20 mg, 12. bis 31. Juli 25 mg, 1. bis 17. August 30 mg, 17. August bis 1. September 35 mg, 1. bis 13. September 40 mg, 13. bis 28. September 45 mg, 28. September bis 2. November 50 mg, 2. bis 15. November 55 mg, 15. November bis 1. Dezember 60 mg, 1. bis 7. Dezember 70 mg, 7. bis 14. Dezember 80 mg, 14. bis 21. Dezember 90 mg, 21. bis 28. Dezember 100 mg, 28. Dezember bis 11. Januar 110 mg, 11. bis 18. Januar 120 mg, 18. bis 25. Januar 130 mg, 25. Januar bis 1. Februar 140 mg, 1. bis 8. Februar 150 mg, 8. bis 15. Februar 160 mg, 15. bis 22. Februar 170 mg, 22. bis 28. Februar 180 mg, 1. bis 8. März 190 mg, 8. bis 22. März 200 mg,

1) L. De Busscher, Arch. int. de Pharmacodynamie et de Thérapie Bd. 10, S. 415 (1902).

22. bis 29. März 210 mg, 29. März bis 5. April 220 mg, 5. bis 12. April 230 mg, 12. bis 19. April 240 mg, 19. bis 26. April 250 mg, 26. April bis 3. Mai 260 mg, 3. bis 10. Mai 270 mg, 10. bis 17. Mai 280 mg, 17. bis 24. Mai 290 mg, 24. bis 30. Mai 300 mg, 1. bis 7. Juni 320 mg, 7. bis 14. Juni 340 mg, 14. bis 20. Juni 360 mg arsenige Säure, entsprechend 25 mg As_2O_3 pro Kilo Körpergewicht (14,4 kg).

Das Tier war während der ganzen Zeit vollkommen munter. Das Körpergewicht betrug zu Beginn des Versuches 10 kg, nahm in den ersten Monaten auffallend zu und schwankte dann zwischen 12 und 14,4 kg. Nachdem der Hund die Dosis von 360 mg 6 Tage lang bekommen hatte erkrankte er am 7. Tage und bot die Symptome einer chronischen Arsenvergiftung. Es war eine ziemlich starke Rötung der Konjunktiven zu konstatieren, Fäzes waren dünnflüssig. Erbrechen trat nicht auf. Das Tier bekam kein Arsen mehr und erholte sich etwas. Nachdem der Hund 4 Tage lang kein Arsen bekommen hatte, erhielt er am 5. Tag per os gelöste arsenige Säure in Form von Natriumarsenit. Das Körpergewicht betrug an diesem Tag 13,3 kg. Die verabreichte Menge betrug 0,275 $NaAsO_2$, was einer Dosis von 15 mg arseniger Säure pro Kilo Körpergewicht entspricht, also $^3/_5$ der Dosis, die der Hund vorher 6 Tage lang ohne Vergiftungserscheinungen ertragen hatte. Trotz dieser für das gewöhnte Tier gewiß geringen Dosis starb es etwa 20 Stunden danach. Dieser Versuch zeigt, daß, sobald gelöstes Arsen in den Darm kommt, auch eine umfängliche Resorption desselben stattfindet, die dann den Tod des Tieres herbeiführt.

Ebenso wie es Cloetta gelang, durch subkutane Injektion von Natriumarsenit den gewöhnten Hund tödlich zu vergiften, so konnte auch mein Versuchshund nicht der raschen Aufnahme größerer Arsenmengen vom Verdauungskanal widerstehen. Der Einwand, daß das Tier schon krank war, erscheint mir nicht so gewichtig, daß hierdurch die Bedeutung des Versuches für die Widerlegung der Resorptionstheorie entkräftet würde.

Sektion: Schleimhaut des Magens sehr stark gerötet. Am Pylorus und am Fundus zahlreiche erbsengroße Hämorrhagien. Duodenalschleimhaut ebenfalls stark hyperämisch. Im Dünndarm, dessen Schleimhaut nur mäßige Hyperämie, aber keine Pseudomembranauflagerungen zeigt, reiswasserähnlicher Inhalt. Dickdarmschleimhaut geschwollen und gerötet. Die mäßig vergrößerte Leber ist von schwammiger Beschaffenheit und sehr blutreich. Nieren ebenfalls hyperämisch.

Während der Zeit vom 1. bis 8. Juni, wo der Hund täglich 10 mg arseniger Säure bekam, wurden im gesammelten Harn und in den Fäzes das Arsen quantitativ bestimmt.

Harn: 4565 ccm. Nach der Zerstörung im Meßkolben auf 250 ccm aufgefüllt.

1. Bestimmung: 150 ccm lieferten 7,2 mg As_2S_3.
2. » 100 » » 4,3 » »

Demnach in 250 ccm 6,929 mg As.

Fäzes: 245 g. Nach der Zerstörung auf 250 ccm aufgefüllt.

1. Bestimmung: 100 ccm lieferten 23,4 mg As_2S_3.
2. » 100 » » 23,0 » »

Demnach in 250 ccm 35,33 mg As.

Tier bekam pro Tag 7,5 mg As. Es wurden ausgeschieden pro Tag im Harn $\frac{6,9}{7} = 0,98$ mg As = 13 % der eingeführten Menge. In den Fäzes wurden pro Tag ausgeschieden $\frac{35,33}{7} = 5,05$ mg As = 67,3 % der eingeführten Menge.

Weiter wurden während der Zeit vom 28. September bis 5. Oktober, wo der Hund täglich 50 mg arsenige Säure bekam, Arsenbestimmungen im Harn und Kot vorgenommen.

Harn: 7160 ccm. Nach der Zerstörung auf 1000 ccm aufgefüllt.

1. Bestimmung: 200 ccm lieferten 19,0 mg As_2S_3.
2. » 200 » » 17,2 » »

Demnach in 1000 ccm 55,1 mg As.

Fäzes: 245 g. Nach der Zerstörung auf 500 ccm aufgefüllt.

1. Bestimmung: 150 ccm lieferten 79,3 mg As_2S_3.
2. » 150 » » 78,2 » »

Demnach in 500 ccm 159,9 mg As.

Tier bekam pro Tag 37,8 mg As. Es wurden ausgeschieden im Harn pro Tag $\frac{55,1}{7} = 7,8$ mg As = 20,8 % der eingeführten Menge. In den Fäzes wurden täglich ausgeschieden $\frac{159,9}{7} = 22,8$ mg As = 60,3 % der eingeführten Menge.

Das Tier erhielt weiter dieselbe Dosis und es wurde nun 4 Wochen später Urin und Fäzes auf Arsengehalt untersucht.

Harn: 5990 ccm. In zwei Portionen zerstört. Nach der Zerstörung auf 500 ccm aufgefüllt.

1. Bestimmung: 100 ccm lieferten 19,3 mg As_2S_3.
2. » 100 » » 20,6 » »

Demnach in 500 ccm 60,61 mg As.

Fäzes: 255 g. Nach der Zerstörung auf 500 ccm aufgefüllt.

1. Bestimmung: 100 ccm lieferten 53,8 mg As_2S_3.
2. » 100 » » 52,0 » »

Demnach in 500 ccm 161 mg As.

Tier bekam pro Tag 37,8 mg As. Es wurden im Harn pro Tag ausgeschieden $\frac{60,61}{7} = 8,6$ mg As $= 22,7\,\%$ der eingeführten Menge. In den Fäzes wurden pro Tag ausgeschieden $\frac{161}{7} = 23$ mg As $= 60,8\,\%$ der eingeführten Menge.

Diese Zahlen stimmen mit den 4 Wochen vorher erhaltenen überein. Wäre eine Abnahme der Resorption eingetreten, so wäre das bei den Analysen zum Ausdruck gekommen. Man muß annehmen, daß die Menge des in den Kreislauf tretenden Arsens von der Dosis abhängig ist, die man zugeführt hat. Bleibt sie unverändert, so tritt auch in der Resorption und Ausscheidung keine erhebliche Änderung ein.

Eine letzte Untersuchung des Arsengehalts von Harn und Fäzes fand weiter statt bei der Dosis von 200 mg arseniger Säure. 15. bis 22. März.

Harn: 4260 ccm. Ein aliquoter Teil (2000 ccm) wurde eingedampft und zerstört. Nach der Zerstörung auf 500 ccm aufgefüllt.

1. Bestimmung: 200 ccm lieferten 26,5 mg As_2S_3.
2. » 200 » » 27,8 » »

Demnach in 4260 ccm Urin 88,06 mg As.

Fäzes: 450 g. Nach der Zerstörung auf 1000 ccm aufgefüllt.

1. Bestimmung: 100 ccm lieferten 136,2 mg As_2S_3.
2. » 100 » » 137,6 » »

Demnach in 1000 ccm 833,9 mg As.

Tier erhielt pro Tag 151,5 mg As. Es wurden im Harn pro Tag ausgeschieden $\frac{88.06}{7} = 12,58$ mg $= 8.3\,\%$ der eingeführten Menge. In den Fäzes wurden pro Tag ausgeschieden $\frac{833,9}{7} = 119,1$ mg As $= 78,6\,\%$ der eingeführten Menge.

Die Analysenresultate sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2.

Eingeführte As-Menge	Die im Urin pro Tag gefundene As-Menge		Die in den Fäzes pro Tag gefundene As-Menge		Pro Tag wirklich resorbierte Menge	
	in mg As	in % der Einfuhr	in mg As	in % der Einfuhr	in mg As	in % der Einfuhr
10 mg As_2O_3 = 7,5 mg As	0,98	13	5	67,3	2,5	32,7
50 mg As_2O_3 = 37,8 mg As	7,8	20,8	22,8	60,3	15	39,7
Nach 4 Wochen: 50 mg As_2O_3 = 37,8 mg As	8,6	22,7	23	60,8	14,8	39,2
0,2 g As_2O_3 = 151,5 mg As	12,58	8,3	119,1	78,6	32,4	21,4

Die beim Hund II erhaltenen Ergebnisse stimmen mit denen des ersten Versuchs insofern vollkommen überein, als sie eine absolute Abnahme der Arsenausscheidung im Harn und eine Verminderung der aus dem Darm aufgenommenen Menge nicht erkennen lassen, besonders nicht in dem Zeitraum, in welchem dieselbe Arsengabe verfüttert wurde. Ein wesentlicher Unterschied besteht aber gegenüber der ersten Versuchsreihe insofern als die resorbierte Menge erheblich höher ist.

Hund I nahm bei einer täglichen Einfuhr von

40 mg As_2O_3 = 30,3 mg As 6,5 mg As
400 » » = 303,0 » » 11,0 » »

auf. Dagegen betrug die Aufnahme aus dem Magen- und Darmkanal bei Hund II, wie die Tabelle 2 zeigt, bei einer täglichen Zufuhr von 7,5 mg As 2,5 mg, und stieg bei der Einnahme von täglich 150 mg As sogar auf 30,9 mg, also fast auf das 3fache derjenigen Menge, die Hund I bei Einfuhr von 303 mg As resorbierte.

Worauf dieses verschiedene Verhalten des Aufsaugungsprozesses zurückzuführen ist, läßt sich nicht entscheiden. Da die Hunde ganz gleichartig gefüttert wurden, müssen individuelle Unterschiede (stärkere Sekretion, besondere Eigenschaften der Darmschleimhaut) verantwortlich gemacht werden. Jedenfalls scheint es, als ob diese Verhältnisse

für die verschiedene Resistenz der Hunde gegenüber dem Arsenik bei der Gewöhnung eine wesentliche Rolle spielen.

In dieser Hinsicht ist auch ein Versuch an einem dritten Hund lehrreich, der bereits oben erwähnt wurde, weil bei ihm die Gewöhnung nicht gelang, und er schon bei einer täglichen Dosis von 50 mg As_2O_3 Zeichen der chronischen Vergiftung aufwies.

In der 4. Woche der Arsenfütterung, als er täglich 15 mg As_2O_3 erhielt, wurde während 8 Tagen die Ausscheidung in Harn und Kot untersucht mit dem Ergebnis, daß von 11,3 mg aufgenommenem As 1,1 mg im Harn, 6,5 mg im Kot täglich ausgeschieden wurden. Die Resorption betrug: 4,8 mg = 42% der eingeführten Menge, also eine noch größere Menge, als bei Hund II gefunden wurde. Wir werden nicht fehlgehen, wenn wir in dieser verhältnismäßig hohen Aufnahme bei geringer Ausscheidung im Harn die Ursache des raschen Auftretens chronischer Vergiftungssymptome sehen.

Denn nicht nur die Resorptionsgröße, sondern auch die Schnelligkeit, mit der die Ausscheidung stattfindet, ist für das Auftreten von chronischen Vergiftungserscheinungen sicherlich von Bedeutung. Das ergibt ein Vergleich der von den beiden Hunden I und II im Harn ausgeschiedenen Arsenmengen im Verhältnis zu den resorbierten Mengen, wie es in folgender Tabelle dargestellt ist.

Tabelle 3.

Hund I			Hund II		
Tägliche Gabe mg As	Resorbiertes As mg	As im Harn mg	Tägliche Gabe mg As	Resorbiertes As mg	As im Harn mg
30.3	6,5	4,6	37,8	15	8,6
303,0	11,0	19,4	151,5	32,4	12,6

Man sieht, daß der Hund I viel mehr von dem resorbierten Arsen durch die Nieren ausscheidet als der Hund II, ja, daß die ausgeschiedene Menge zuletzt sogar das Doppelte der resorbierten beträgt. Hieraus ist zu entnehmen, daß der Hund I das im Körper gespeicherte Arsen wieder abzustoßen imstande war, während der andere Hund, obwohl bei ihm die Fütterung 5 Monate länger gewährt hatte, mit seinen Ausscheidungen hinter der Aufnahme weit zurückblieb.

Versuchen wir nun, auf Grund der geschilderten Versuche zu einer Vorstellung über die Ursachen der Arsengewöhnung zu gelangen, so kann, wie schon erwähnt, der Hypothese Cloettas nicht bei-

getreten werden, daß es sich um eine verminderte Resorption im Darm des gewöhnten Tieres handelt. Dagegen tritt insofern eine Gewöhnung der Schleimhäute des Verdauungskanals an das Gift ein, als sie gegenüber der reizenden und nekrotisierenden Wirkung des Arseniks allmählich eine gewisse Resistenz erlangen. Diese Ansicht ist schon von Werber[1]), und später von Hausmann[2]), geäußert worden, ohne freilich durch andere Beweise gestützt zu werden, als daß bei gewöhnten Menschen und Hunden krankmachende Dosen ohne Erbrechen oder Durchfälle ertragen werden. Eine gewichtige Stütze für diese Gewöhnung bietet sodann der Sektionsbefund des an sicher tödliche Gaben gewöhnten Hundes I, dessen Magen- und Darmschleimhaut bei der mikroskopischen Untersuchung keine entzündlichen oder degenerativen Veränderungen erkennen ließen, obwohl das Tier täglich eine Menge Arsenik erhielt, die bei weitem hinreichend war, um bei einem nicht gewöhnten Hunde schwere gastroenteritische Veränderungen mit den charakteristischen pseudomembranösen Auflagerungen zu bewirken. Auch bei dem Hund II, der mit einer Natriumarsenitlösung tödlich vergiftet wurde, zeigte zwar der Magen die typischen Veränderungen, aber die Dünndarmschleimhaut ließ sie vermissen und bot nur das Bild einer mäßigen Hyperämie. Für die Hypothese einer durch Gewöhnung erworbenen Resistenz der Dünndarmschleimhaut ist ferner eine Beobachtung Cloettas ein schlagender Beweis. Dieser Forscher tötete seinen an Arsen gewöhnten Hund innerhalb 5 Stunden durch subkutane Injektion von $^1/_{60}$ der vorher per os ohne Schädigung ertragenen Dosis und fand bei der Sektion zwar eine ausgesprochene Colitis, aber den »Dünndarm ohne Besonderheit«. Während nun, wie besonders seit den Untersuchungen von Pistorius[3]) bekannt ist, bei subkutan vergifteten Hunden die Schleimhaut des Duodenums und Ileums regelmäßig der Sitz hochgradigster Veränderungen (Pseudomembranbildung) ist, scheint bei Cloettas Hund der Dünndarm ganz gesund gewesen zu sein, und dieser auffällige Befund findet durch eine Gewöhnung der Schleimhautzellen an die Wirkungen des Arseniks seine Deutung. Zweifellos findet die gleiche örtliche Gewöhnung auch beim Menschen statt. Dafür sprechen nicht nur die Erfahrungen bei Arsenessern, sondern auch die wichtigen Mitteilungen Geyers[4]) über die sogenannte

1) Werber, Deutsche Klinik (1870) S. 161.

2) W. Hausmann, Pflügers Arch. Bd. 113, S. 339 (1906).

3) H. Pistorius, Archiv f. experiment. Path. u. Pharmakol. Bd. 16, S. 188 (1883).

4) L. Geyer, Arch. f. Dermatol. u. Syph. Bd. 43, S. 221 (1898).

»Reichensteiner Krankheit«. Diese bei Einwohnern der Stadt Reichenstein früher häufig beobachteten Krankheitserscheinungen wurden hervorgerufen durch den Genuß arsenhaltigen Trinkwassers und bestanden in Melanose und Keratose. Frisch hinzuziehende Personen erkrankten innerhalb der ersten Wochen an Verdauungsstörungen. Diese Erscheinungen dauerten Wochen und Monate und schwanden wieder von selbst, trotz der fortgesetzten Aufnahme des arsenhaltigen Wassers. Erst nach Jahresfrist zeigten sich allmählich die obengenannten Symptome der Reichensteiner Krankheit. Auch diese Beobachtungen finden durch eine allmählich erworbene Resistenz der Dünndarmschleimhaut ihre Erklärung.

Nachdem sich aus meinen Versuchen ergeben hat, daß eine Abnahme der Resorption vom Darmkanal bei längerer Verfütterung von festem Arsenik nicht stattfindet, muß die Frage erörtert werden, ob außer der schon besprochenen örtlichen Toleranz auch eine allgemeine Gewöhnung der Gewebszellen eintritt. Für eine solche Annahme könnte die Tatsache sprechen, daß der Hund I eine sicher tödliche Dosis von 0,056 g Arsenik pro Kilo mehrere Wochen lang anstandslos vertrug. Die resorbierte Arsenmenge betrug pro Tag nur 11 mg = 3,7 % der Einfuhr, eine zur Tötung wohl unzureichende Menge. Es war zu untersuchen, wie bei einem nicht gewöhnten Hund der mit einer gleichen Menge Arsenik per os vergiftet worden war, die Resorptionsverhältnisse sich gestalten würden. Zu diesem Zwecke wurde folgender Versuch angestellt.

Ein normaler Hund mit einem Körpergewicht von 11,7 kg erhielt zur Verhütung des frühzeitig auftretenden Erbrechens subkutan 0,01 g Morphinhydrochlorid pro Kilo und nach einer Stunde 0,468 g arsenige Säure, entsprechend 40 mg pro Kilo mit der Schlundsonde in den Magen. Trotz der Morphininjektion trat 7 Stunden nach der Vergiftung Erbrechen auf, und der Stuhl wurde dünnflüssig. 20 Stunden nach der Vergiftung starb das Tier. Es wurden nun die erbrochenen Massen und der Stuhl aus dem Käfig sorgfältig gespült und für die unten zu erwähnende Arsenbestimmung aufgehoben. Die Sektion ergab bei den Organen der Brusthöhle keine Besonderheiten; auf eine Besichtigung des Magen-Darmkanals wurde verzichtet. Es wurde vielmehr der Ösophagus in der Höhe der Trachea unterbunden, eine zweite Unterbindung wurde dicht am Anus gelegt, und der ganze Magen-Darmkanal samt Inhalt herausgenommen. Die Harnblase war prall gefüllt und enthielt 490 ccm Harn. Intra vitam hatte das Tier etwa 40 ccm Urin gelassen. Es war nicht zu verhindern, daß diese Menge Urin den obenerwähnten dünnflüssigen Stuhl verunreinigte.

Analyse: Der ganze Magen-Darmkanal samt Inhalt sowie auch die vom Käfig gesammelten Massen wurden in zwei Portionen eingedampft und zerstört. Trotz der großen Menge von organischer Substanz gelang die Zerstörung glatt. Nach der Zerstörung wurde die Flüssigkeit auf 2000 ccm aufgefüllt.

1. Bestimmung:	200 ccm	lieferten	39,7 mg	As_2S_3.
2. »	200 »	»	40,7 »	»
Die Flüssigkeit	enthielt	demnach	244,9 »	Arsen.

Der Hund erhielt 0,468 g arseniger Säure, entsprechend 0,3545 g As. Die nicht resorbierte Menge betrug, wie aus der Analyse hervorgeht, 244,9 mg As, entsprechend 69% der eingeführten Menge. Resorbiert wurden demnach 109,6 mg As, entsprechend 31% der Einfuhr.

Der bei der Sektion gewonnene Urin enthielt 15,65 mg Arsen, entsprechend 4,4% der Einfuhr.

Dieser Versuch zeigt, daß der nicht gewöhnte Hund von derselben Menge Arsenik, von der beim gewöhnten Hund 3,7% in den Kreislauf übergingen, 30%, also die achtfache Menge, resorbierte, so daß auf 1 kg Körpergewicht 10 mg As_2O_3 aufgenommen wurden, eine zur Tötung mehr als hinreichende Menge. Denn De Busscher[1]) fand per os schon 0,0075 mg As_2O_3 pro Kilo tödlich, wenn das Arsen als Kaliumarsenit verabreicht wurde. Der auffallende Unterschied in den zur Resorption gelangten Mengen wird dadurch verständlich, daß bei dem nicht gewöhnten Tier die Schleimhaut des Darmes den nekrotisierenden Wirkungen des Giftes keinen Widerstand bietet, wie es beim gewöhnten Tier der Fall ist. Nach eingetretener Schädigung der Epithelzellen geht die Resorption dann schnell vor sich, so daß in relativ kurzer Zeit die letale Menge aufgenommen werden kann.

Wir sehen also, daß die erworbene Resistenz der Darmschleimhaut genügt, um das Zustandekommen einer akuten Vergiftung zu verhüten, und daß die Annahme einer allgemeinen Gewöhnung der Gewebszellen nicht erforderlich ist. Gegen diese sprechen ja auch die Erfahrungen, die ich an meinen Arsenhunden machen mußte, die sämtlich der chronischen Vergiftung anheim fielen. Die Ursachen, die für ein frühes oder spätes Auftreten der chronischen Vergiftungserscheinungen in Betracht kommen, sind, soweit sie sich aus den angestellten Versuchen erschließen ließen, bereits besprochen worden. Jedenfalls läßt sich auf Grund der mitgeteilten Tatsachen der Satz aufstellen, daß beim Hunde durch Fütterung mit allmählich steigenden Gaben gepulverten Arseniks zwar eine Resistenz gegen die akut

1) De Busscher, Arch. internat. de Pharmacodyn. Bd. 10, S. 415 (1902).

toxische Wirkung tödlicher Gaben erzielen läßt, aber kein Schutz gegen das Auftreten chronischer Vergiftungserscheinungen.

Beim arsenikessenden Menschen wird es nicht anders sein. Zwar lauten manche Angaben dahin, daß die Arsenikesser Steiermarks sich bis ins hohe Alter einer ungestörten Gesundheit erfreuen sollen. Man darf aber diesen Behauptungen wohl mit starkem Zweifel begegnen. Zunächst sind ja überhaupt genaue Nachrichten über die ihrem Arsenikgenuß im geheimen ergebenen Leute nur mit Schwierigkeiten zu erhalten gewesen. Ferner stammen diese Mitteilungen aus einer ziemlich weit zurückliegenden Zeit, in der das äußerst mannigfaltige Krankheitsbild der chronischen Arsenvergiftung nur unvollkommen bekannt war. Ist doch seine Kenntnis auch heute noch bei weitem nicht im Besitz aller Ärzte. Immerhin liegen einige Tatsachen vor, die dafür sprechen, daß auch der Organismus der Arsenikesser gegen die geringen Mengen, die beständig resorbiert werden, nicht immer giftfest ist. So berichtet schon 1853 v. Tschudi[1]), daß nach seinen Beobachtungen Heiserkeit eine bei Arsenikessern ziemlich allgemein vorkommende Erscheinung sei. Wir wissen heute, daß leichte chronische Arsenvergiftungen sich hauptsächlich als Katarrhe des Kehlkopfes und der Atmungsorgane lange Zeit hindurch äußern können. Sodann liegt aber auch ein von Schäfer[2]) beschriebener Fall einer Viehmagd in Steiermark vor, bei der es nach mehrjährigem Arsenikgenuß zu einer chronischen Vergiftung kam. Wahrscheinlich wäre auch dieser Fall nicht bekannt geworden, wenn nicht die Patientin wegen einer anderen Erkrankung die Klinik hätte aufsuchen müssen. Es ist daher auch nicht erforderlich, für den Menschen eine allgemeine Gewöhnung der Gewebszellen an die Arsenikwirkung anzunehmen, um das Ertragen sicher giftiger Dosen begreiflich zu finden. Wie beim Hunde wird es sich nur um die allmähliche Erlangung einer Resistenz der Schleimhäute des Verdauungskanals handeln.

Zum Schluß seiner Arbeit meint Cloetta, daß es irrationell wäre, »wenn man durch Verabreichung steigender Dosen von Arsenik in Substanz per os eine sich steigernde Wirkung auf den Gesamtkörper zu erzielen sucht«. Aus den mitgeteilten Versuchen geht hervor, daß der Körper von der in Substanz per os zugeführten arsenigen Säure erhebliche Mengen aufnehmen kann, die wohl ausreichen, um eine therapeutische Wirkung zu erzielen. Dafür sprechen auch die Erfahrungen der Praktiker, die Arsenpillen vielfach an-

1) J. J. v. Tschudi, Wiener med. Wochenschr. Bd. 3, S. 6 (1853).

2) E. Schäfer, Sitzungsber. d. Wiener Akad. d. Wiss., Math.-naturw. Klasse Bd. 25, S. 489 (1857).

wenden, namentlich in Fällen, in denen eine milde Arsenwirkung beabsichtigt ist. Es ist nicht zu befürchten, daß bei längerer Darreichung die Menge des resorbierten Arsens abnimmt und damit die therapeutische Wirkung ausbleibt. Bei Verabreichung der festen arsenigen Säure tritt eher eine Gewöhnung der Magen- Darmschleimhaut gegenüber den reizenden Wirkungen des Arseniks ein, als bei Anwendung in gelöster Form.

Zusammenfassung.

1. Feste arsenige Säure wird, innerlich gegeben, vom Hunde nur zum kleineren Teile resorbiert. Die im Kot wiedererscheinende Menge beträgt je nach der Individualität und der Gabe 60,3—96,3 % der Einfuhr. Im Harn gelangen 6,4—22,7 % der eingeführten Menge zur Ausscheidung.

2. Die Hypothese Cloettas, daß bei der Gewöhnung an Arsenik die Resorption des Giftes vom Darmkanal aus abnimmt, konnte nicht bestätigt werden. Vielmehr nehmen die resorbierten und die im Harn ausgeschiedenen Mengen beim gewöhnten Hund entsprechend der eingeführten Dosis zu.

3. Bei der Fütterung mit steigenden Arsendosen tritt eine allmähliche Gewöhnung der Schleimhäute insofern ein, als dieselben gegenüber der entzündungerregenden und nekrotisierenden Wirkung des Arseniks resistenter werden. Doch ist diese Gewöhnung nur eine beschränkte und bezieht sich nur auf gepulverten Arsenik. Gegenüber gelöstem Natriumarsenit ist sie nicht hinreichend.

4. Beim nicht gewöhnten Hunde, dessen Schleimhäute durch innerlich gegebenen Arsenik geschädigt werden, ist infolgedessen die Resorption viel rascher und umfangreicher, so daß toxisch wirkende Mengen in kurzer Zeit aufgenommen werden.

5. Die Annahme einer allgemeinen Gewöhnung der Gewebszellen scheint zur Erklärung der Arsengewöhnung nicht erforderlich.

Druck von Breitkopf & Härtel in Leipzig.

79. Band. 1. Heft.



ARCHIV
FÜR
EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE
UND
PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

Prof. R. BOEHM in Leipzig, Prof. E. BOSTRÖM in Giessen, Prof. C. GAEHTGENS in Wiesbaden, Prof. E. HARNACK in Halle, Prof. F. A. HOFFMANN in Leipzig, Prof. F. HOFMEISTER in Strassburg i. E., Prof. TH. LANGHANS in Bern, Prof. L. LICHTHEIM in Bern, Prof. H. H. MEYER in Wien, Prof. B. NAUNYN in Baden-Baden, Prof. E. NEUMANN in Königsberg, Prof. F. PENZOLDT in Erlangen, Prof. H. QUINCKE in Frankfurt a. M., Prof. L. RIESS in Berlin, Prof. O. SCHMIEDEBERG in Strassburg, Prof. JUL. SCHREIBER in Königsberg, Prof. H. SCHULZ in Greifswald, Prof. R. THOMA in Heidelberg.

REDIGIERT VON

Dr. B. NAUNYN und **Dr. O. SCHMIEDEBERG.**

PROF. EMER. DER UNIV. STRASSBURG IN BADEN-BADEN. — PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE IN STRASSBURG I. E.

Neunundsiebzigster Band erstes Heft

(Mit 27 Figuren)



LEIPZIG
VERLAG VON F. C. W. VOGEL
1915

Ausgegeben am 19. August 1915.

INHALT.

Das Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie erscheint in zwanglosen Heften, von denen 6 einen Band mit 30 Bogen bilden. Preis eines jeden Bandes M. 17.—.

Verantwortlicher Herausgeber: Prof. Dr. B. Naunyn, Baden-Baden.

79. Band 2. und 3. Heft

ARCHIV
FÜR
EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE
UND
PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

REDIGIERT VON

Dr. B. NAUNYN UND Dr. O. SCHMIEDEBERG.
PROF. EMER. DER UNIV. STRASSBURG IN BADEN-BADEN.
PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE IN STRASSBURG I. E.

Neunundsiebzigster Band zweites und drittes Heft

(Mit 45 Figuren und 15 Kurven)



LEIPZIG
VERLAG VON F. C. W. VOGEL
1915

Ausgegeben am 2. November 1915

Fonabisit - Dr. Volkmar

Formaldehyd-Natrium bisulfurosum solut. 10 % ig

in zugeschmolzenen Ampullen à 5 ccm
eingeführt in die Praxis durch **Dr. med. Volkmar, Arzt in Wiesbaden.**

Ein Originalkarton à 30 Ampullen Mk. 15.—
Ein Originalkarton à 10 Ampullen Mk. 6.—

Indikation: **Harnsäure-Intoxikationen,** deren Endursache in Störung der Leberfermentation liegt, wie **gichtische Erkrankungen, Herzkrankheiten, Arteriosklerose** (bes. Praesklerose), **Gallensteinkrankheit.**

Anwendungsweise: endovenös, täglich 1 Ampulle von 5 ccm, in leichten Fällen ca. 30 Injektionen, in schweren 50 und mehr.

Weitere Indikation: **Gewisse Infektionskrankheiten** wie **Pneumonie, Puerperalfieber, Scharlach, Erysipel, Malaria** und deren **Nachkrankheiten.**

Anwendungsweise: täglich 2 endovenöse Injektionen à 5 ccm hintereinander oder morgens und abends je 1 Injektion.

Probekartons à 10 Ampullen den Herren Ärzten gratis und franko.

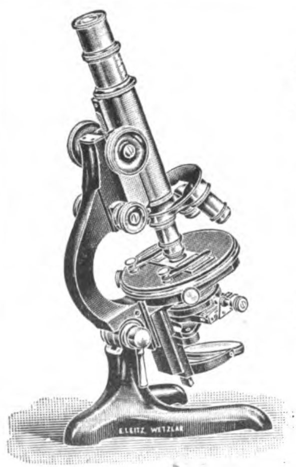
Krewel & Co., G. m. b. H., chem. Fabrik, Köln a. Rh. 4.

Haupt-Detail-Depot für **Berlin und Umgegend: Arcona-Apotheke, Berlin N. 28, Arconaplatz 5**; Fernspr. Amt Norden, Nr. 8711.

Vertreter für **Hamburg: Apotheke E. Niemitz, Georgsplatz,** vis-à-vis Hauptbahnhof.

E. Leitz, Optische Werke, Wetzlar.

Berlin NW. Luisenstraße 45. Frankfurt a. M. Neue Mainzerstraße 24.



Mikroskope
Dunkelfeldkondensoren
Achromate
Fluoritsysteme, Apochromate
Mikrotome
Mikrophotographische- und Projektionsapparate
Prismenfernrohre

Man verlange gratis: Spezialliste 453.

INHALT.

Das **Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie** erscheint in zwanglosen Heften, von denen 6 einen Band mit 30 Bogen bilden. Preis eines jeden Bandes M. 17.—.

Verantwortlicher Herausgeber: Prof. Dr. B. Naunyn, Baden-Baden.

